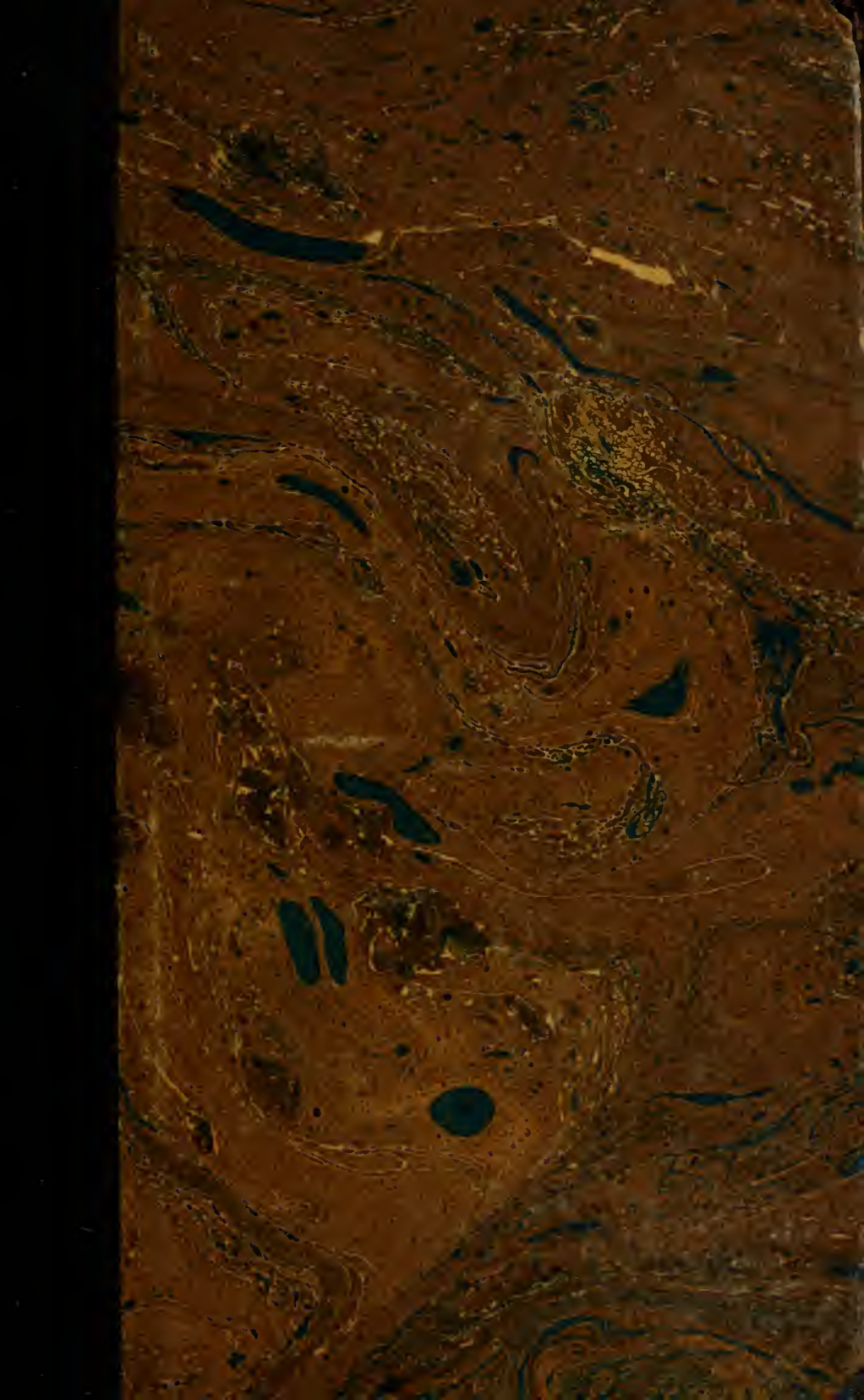




ACTA MEDICA SCANDINAVICA



SUB TITULO
NORDISKT MEDICINSKT ARKIV
CONDIDIT MDCCCLXIX AXEL KEY



REDIGENDA CURAVIT

I. HOLMGREN

Stockholm

ADJUVANTIBUS:

H. I. BING

Köbenhavn

PETER F. HOLST

Kristiania

S. B. LAACHE

Kristiania

K. PETRÉN

Lund

J. O. SCHAUMAN

Helsingfors

T. W. TALLQVIST

Helsingfors

COLLABORANT:

IN DANIA: S. Bang, V. Bie, J. Boek, V. Ellermann, K. Faber, A. Flöystrup, A. Friedenreich, Chr. Gram, S. Monrad, C. Rasch, Israel-Rosenthal, O. J. Salomonsen, V. Scheel, S. T. Sörensen;

IN FENNIA: J. Hagelstam, E. A. Homén, V. Pipping, R. Sievers, R. Tigerstedt;

IN NORVEGIA: P. Aaser, Olav Hansen, Fr. Harbitz, Axel Holst, J. Johannessen, Chr. Leegaard, Lyder Nicolaysen, E. Poulsson, Olav Scheel, V. Ustvedt, H. J. Vetlesen;

IN SUECIA: G. Bergmark, J. G. Edgren, I. Hedenius, Thure Hellström, S. E. Henschen, H. C. Jacobæus, I. Jundell, K. J. O. af Klereker, H. Köster, F. Lennmalm, O. Medin, S. Ribbing, J. Sjöqvist, C. Sundberg, Gotthard Söderbergh.

STOCKHOLM 1920 P. A. NORSTEDT & SÖNER

KÖBENHAVN

H. HAGERUP

HELSINGFORS

A.-B. HELSINGFORS BOKHANDEL

KRISTIANIA

J. W. CAPPELEN

213920
8:7:27

R

81

A46

v.52

OSPEIS
FSIR

INDEX ACTORUM.

Vol. LII.

Pag.

<i>Harald Öhnell:</i> Interne Behandlung bei Ulcus ventriculi mit röntgenologischer Nische.	1
<i>Erik M. P. Widmark:</i> Studies in the concentration of indifferent narcotics in blood and tissues.	87
<i>James Strandberg:</i> Das Resultat von Thyreoideabehandlung in 9 Fällen von Alopecia areata maligna.	165
<i>Henrik Enghoff:</i> Über die Einwirkung passiver Körperlageveränderungen auf die Pulsfrequenz und das Elektrokardiogram.	177
<i>Gotthard Söderbergh:</i> Une nouvelle contribution à l'étude des syndrômes radiculaires moteurs de l'abdomen.	211
<i>Gotthard Söderbergh:</i> Zona intercostal et symptômes moteurs du côté de l'abdomen.	225
<i>John Grönberg:</i> Experimentelle und klinische Untersuchungen über den Zerfall von Pillen beim Menschen.	227
<i>Reinhold Naclér:</i> Über den Blutdruck bei Lungentuberkulose.	271
<i>N. O. Engfeldt:</i> Fortgesetzte Untersuchungen über die Methodik der Acetonkörperbestimmungen.	311
<i>Gustaf Brun:</i> Studien über den Rest-N. Die Verteilung des Totalrest-N zwischen Blutserum und Cerebrospinalflüssigkeit bei Brightscher Nierenkrankheit nebst einige Bemerkungen über die sogenannte nephrotische Schrumpfniere.	367
<i>G. Söderbergh:</i> Études sur la neurologie de la paroi abdominale au point de vue de la segmentation musculaire et réflexe.	647
<i>Alex. Brinckmann:</i> Über Veränderungen im Blute von Meerschweinchen und Kaninchen hervorgerufen durch Fütterung mit frischer Ochsenmilz	689
<i>Aage Th. B. Jacobsen:</i> Some investigations concerning the gastric secretion in children of 1 to 4 years suffering from diseases of the stomach-intestine, together with some remarks as to the treatment.	773
<i>H. Bergstrand:</i> Parathyreoideastudien I. Zur normalen Anatomie der Glandula parathyreoidea.	791

(Aus der medicin. Klinik II [Prof. Dr. H. C. Jacobæus] und aus
der Röntgenabteilung [Prof. Dr. G. Forssell] Stockholm.)

Interne Behandlung bei Ulcus ventriculi mit röntgenologischer Nische.

Von

HARALD ÖHNELL.

Inhalt:

	Seite.
Einleitung	2
Das Material	6
Unsichere Nischenulcera Klin. II (Gruppe C)	8
Zur Operation remittierte Patienten, Klin. II (Gruppe D)	13
Unvollständig untersuchte etc. Klin. II (Gruppe E)	14
Unmittelbare Resultate nach der Ulcuskur (Gruppe A, B, F und teilweise C)	15
Die »geheilten« Fälle in Klin. II	17
Die Fälle in Klin. II mit nach der internen Behandlung nur verkleinerter Ulcusnische	29
Intern behandelte Nischenulcera aus Klin. I etc. (Gruppe G)	33
Die Ulcuskur bei Nischen in Klin. II	37
Die interne Behandlung der Fälle ausserhalb Klin. II (Gruppe F)	41
Der weitere Verlauf der Fälle aus Klin. II (Gruppe A)	42
Der weitere Verlauf der Fälle aus Klin. I u. s. w. (Gruppe F)	45
Röntgenologische und pathologisch-anatomische Bemerkungen	47
Übersicht über die Hauptergebnisse	56
Abkürzungen und Erklärung der Tabellen	57
Erklärung der Figuren	59
Literatur	61
Kasuistische Tabellen	64
Figuren	86

Einleitung.

Wie in einer früheren Arbeit von mir (1917) durch autoritative Äusserungen von Forschern aus verschiedenen Ländern exemplifiziert wurde, ist Ulcusnische bislang allgemein als Operationsindikation angesehen worden. Und zwar wird oft genug diese Indication recht kategorisch betont.

Zweifellos hängt dies intim mit der üblichen Auffassung zusammen, dass das röntgenologisch nachweisbare Nischenbild der Ausdruck einer fixen anatomischen Bildung ist, eines Substanzdefekts in der veränderten Magenwand, der sich eventuell über diese hinauserstreckt.

Hauptsächlich auf Grund einer Zusammenstellung einiger in der Literatur angetroffenen Fälle kam ich 1917 zu einer anderen Auffassung und betonte, »dass man, nachdem folgende Momente ausgeschlossen worden:

1. reine Fehlerquellen, wie Dünndarminhalt während der Röntgenuntersuchung oder Reste von einer früheren her, Summierung von Schatten auf der Wirbelsäule, und

2. normale Bildungen, wie die Ausbuchtung der Membrana angularis und das Antrum cardiacum (FORSSELL), Ausbuchtung zwischen zwei Kontraktionen, sowie

3. »Pseudodivertikel« mit welchem Namen zweckmässigerweise Ausbuchtungen der Magenwand zwischen Adhärenzen (STRAUSS) bezeichnet werden könnten,

als pathologisch-anatomische Unterlage einer röntgenologischen Magennische in Betracht ziehen muss:

I. eine fixe anatomische Bildung, bestehend in einer mehr oder weniger tiefen Ulzeration in der Magenwand, eventuell über dieselbe hinausreichend — 'stabile Nische';

II. eine durch Traktion einer oder mehrerer Adhärenzen gebildete Ausbuchtung der Magenwand — 'Traktionsdivertikel oder Traktionsnische';

III. eine mehr oder weniger bewegliche, durch den intraventriculären Druck verursachte Ausbuchtung einer geschwächten Magenwand (analog dem, was normalerweise zuweilen bei der Membrana angularis vorkommt) — 'Pulsionsnische';

IV. Kombinationen dieser verschiedenen Formen, z. B. Kombination von I und III in der Weise, dass infolge des intrasto-

machalen Druckes der Geschwürsgrund ein Stück ausserhalb der rein 'anatomisch' präformierten Geschwürshöhle ausgebuchtet wird.

Eine andere Kombination, die nicht selten vorkommen dürfte, ist stabile Nische + Traktion, die dadurch begünstigt wird, dass ein Ulcus profundum oft an einem angrenzenden, relativ unbeweglichen Organ fixiert ist, wobei Traktion bei Lageveränderung des Magens entsteht.

'Funktionelle Divertikel' in GUILLOTS UND DE QUERVAINS Sinne brauchen meines Erachtens — — — bis auf weiteres kaum in Betracht gezogen werden.

Zur Vermehrung der auf dem Röntgenbilde sichtbaren Tiefe der Nische trägt auch die bei Ulcus oft vorkommende Verdickung der Schleimhaut in der Umgebung des Geschwürs bei, die natürlich teils überwiegend durch Hyperämie und Ödem verursacht und demnach temporär leicht veränderlich, teils überwiegend durch zellige Infiltration verursacht und dadurch mehr permanent sein kann.'»

Zu gunsten der Auffassung von dem Pulsionsmoment als mitwirkendem Faktor zu der auf der Röntgenplatte hervortretenden Tiefe der Nische konnte ich ausser den der Literatur entnommenen vereinzelt Fällen nur den ziemlich unsicheren Wahrscheinlichkeitsbeweis anführen, der in dem raschen Verschwinden der Nischen im Laufe der internen Behandlung lag. Diese Erscheinung schien mir leichter erklärbar zu sein, wenn ein Teil der Nische durch eine reine Ausbuchtung verursacht wäre. Es lässt sich denken, dass die Ausbuchtung momentan zurückgehen könnte sobald der intraventrikuläre Druck (vgl. S. nr 38) während der Ulcuskur herabgesetzt wird. Danach liesse es sich denken, dass diese Ausbuchtung definitiv aufgehoben bliebe sobald der Geschwürsgrund während der Ulcuskur durch Induration hinreichend rigid geworden wäre, um dem intraventrikulären Druck zu widerstehen. Alles dies musste meines Erachtens rascher geschehen können als eine Granulationsbildung vom Grunde eines fixen Geschwürskraters aus nebst narbiger Retraktion.

Für diese Frage bietet mein gegenwärtig vorliegendes Material einige Beobachtungen von Interesse, worauf ich noch weiter unten zurückkomme.

Nachdem Obiges geschrieben worden ist, hat E. SCHLESINGER in Berlin 2 Fälle von »persistierendem spastischem Magendiver-

tikel» veröffentlicht, bei denen er mit der Möglichkeit einer ähnlichen Erklärungsweise rechnet, wie sie DE QUERVAIN bei seinem »funktionellen Divertikel» angewandt hat.

Nach Å. ÅKERLUND's Veröffentlichung von Röntgenbildern ähnlich denen DE QUERVAIN's und SCHLESINGER's bei einem Falle von pathologisch-anatomisch beobachteten Duodenaldivertikel, welchen Fall zu beobachten ich gleichfalls Gelegenheit gehabt habe, scheint mir indessen die obige Bemerkung: »Funktionelle Divertikel brauchen — bis auf weiteres — kaum in Betracht gezogen werden» noch mehr gerechtfertigt.

SCHLESINGER hat auch 1917 einen Fall, der die Bedeutung des Traktionsmomentes beim Zustandekommen einer Nische bestätigt, mitgeteilt.

Dass die in meiner früheren Arbeit veröffentlichten guten Resultate interner Behandlung (4 Fälle mit nach der Ulcuskur verschwundener Nische, 2 mit einer ausgesprochenen Verkleinerung des Nischenbildes, alles in Übereinstimmung mit sonstigen klinischen Symptomen), die in einem ausgesprochenen Gegensatz zu der früher üblichen Auffassung stehen, nicht ohne weiteres akzeptiert werden würden, war von vornherein zu erwarten, besonders in anbetracht der wenig gelungenen Reproduktionen in der deutschen Ausgabe. In einem in der Berl. Klin. Wochenschr. 1918 erschienenen, übrigens wohlwollend formulierten Referat heisst es: »Dass das eigentliche Ulcus callosum auf interne Therapie ausheilt, will auch Verf. wohl kaum behaupten.« Diese meine frühere Arbeit bezweckt der Hauptsache nach zu zeigen, dass eine klinische Heilung in wenigstens 4 von 6 Fällen stattgefunden hat.

Obwohl sie keine Veränderungen an der Ulcusnische nach interner Behandlung beobachtet, haben neulich zwei Autoren, SCHLESINGER und GERHARDT, auf Grund guter Resultate betreffs der subjektiven Symptome eine solche Behandlung vorgeschlagen.

SCHÜTZ hat sich kürzlich im Anschluss an HAUSER's histologische Untersuchungen für die Möglichkeit einer Heilung intramuraler Nischenulcera ausgesprochen. Gleich anderen Autoren verneint er die Möglichkeit einer Heilung penetrierender Ulcera.

Mit meinen früheren Resultaten wohlübereinstimmende Erfahrungen veröffentlicht HAMBURGER (Chicago) 1918. Er erwähnt 7 Fälle von Ulcusnische in der Curvatura minor, die

intern behandelt wurden, berichtet aber etwas eingehender leider nur über 3 von diesen.

In dem ersten dieser Fälle war noch nach 4 Wochen ein undeutlicher Rest der vor der Kur grossen dreieckigen Nische zu sehen; nach 3 Monaten war er verschwunden.

In dem zweiten Falle, der einen Patienten mit einer kleinen, seichten Ulcusnische betraf, war nach 3 Monaten eine kleine Konvexität an der Stelle der Nische zu sehen; nach 4 Monaten war praktisch genommen keine Veränderung mehr vorhanden.

In diesen beiden Fällen traten der Nischenveränderung »parallel clinical improvements« ein. Genauere Einzelheiten hierüber werden nicht angegeben.

In dem dritten Falle hatte nach 3 Monaten eine deutliche Verkleinerung stattgefunden; der Patient hatte andauernd Beschwerden.

Irgenwelche Einzelheiten über die Beschaffenheit der internen Behandlung gibt HAMBURGER leider nicht. Er schreibt indessen unter anderem:

»This disappearance of the niche can be followed accurately from week to week and month to month and is usually accompanied with coincident improvement in the clinical findings« — — »Such ulcers may be said to be healing and in the event that these objective and subjective changes continue satisfactorily, may at the end of six to twentyfour months be said to be *cured*, depending on the personal conservatism of the observer.»

»Certain other cases however do not progress so satisfactorily either because of insufficient dietary care on the part of the patient, inaccuracy in the details or duration of medical management or because of other underlying organic diseases such as carcinoma, syphilis and tuberculosis. In these ulcers the niche narrows only temporarily, later resuming its former contour or even becoming deeper, wider and more irregular.»

»Such patients demand either more accurate medical management, specific tuberculous or luetic treatment or surgery — or all three.»

»The complete disappearance of the pocket cannot be interpreted as complete normal restitution of the stomach wall, but probably is to be interpreted as simply the filling up of the

ulcer crater with probably the formation of an indurated callos ulcer or of a thickened scar.

The failure of normal peristaltic waves to continue through the ulcera area is positive evidence of a remaining pathological condition.»

»The method is in no sense to be construed as an argument for or against medical treatment, but is of distinct value in the selection of cases for medical or surgical treatment; for in those cases, such as R. K. (case IV), in which the crater could not be made to entirely disappear after prolonged medical treatment, such cases are undoubtedly worthy of surgical intervention.»

Dieser Standpunkt erscheint mir nicht haltbar. Dass ein Verschwinden der subjektiven Symptome im Anschluss an die interne Behandlung natürlich mehr zu gunsten dieser Behandlung sprechen muss, wenn es sich zeigt, dass sich der Abguss des Geschwürs selbst gleichzeitig sich vermindert und verschwindet, als wenn er bestehen bliebe, scheint mir selbstverständlich. Im ersteren Falle hat man ja direkte Beobachtungen, die für eine anatomische Heilung sprechen, während im letzteren Falle das Resultat am ehesten gegen eine anatomische Heilung spricht. Andererseits bedarf es natürlich weiterer Erfahrung, bevor die Indikationen endgültig aufgestellt werden können.

Juli 1918 wird von Redwitz mitgeteilt: »Herr Dr. DAHL in WÜRZBURG ist in der Lage — — — über Fälle zu berichten, bei denen sich einwandsfrei Ulcusnischen röntgenologisch nachweisen liessen, und bei denen nach intensiven Ulcuskuren die Nischen nach einigen Monaten vollkommen geschwunden waren.« Diese Fälle sind noch (⁵/₁₂ 18) nicht publiziert.

Das Material.

Für die Beurteilung der Ergebnisse einer bestimmten Behandlungsmethode haben offenbar die Grundsätze bei der Auswahl der Fälle die grösste Bedeutung.

Um von diesen Grundsätzen eine so objektive Darstellung wie möglich zu geben, habe ich in meinem hauptsächlichsten Material — aus Klinik II — sämtliche während der Zeit, während der die interne Behandlung bei Nischenulcera geprüft

worden ist, in die Klinik aufgenommene Patienten mit sicherer oder unsicherer röntgenologischer Ulcusnische berücksichtigt oder wenigstens summarisch behandelt.

Eine detaillierte Prüfung der Fälle zeigt, dass in der Klinik II völlig ausgebildete einheitliche Prinzipien für die Auswahl zur Behandlung noch nicht angewandt worden sind. Da es galt, eine für die Therapie bei diesen Fällen neue Methode zu erproben, glaubte man um so interessantere Ergebnisse zu erhalten, je mehr Fälle der Behandlung unterzogen würden. Die ganz überwiegende Menge der Fälle wurde also der internen Behandlung überlassen. Dass der Prozentsatz der guten Resultate dadurch herabgesetzt werden musste, ist indessen a priori klar.

Bei sehr ausgesprochenen Veränderungen, besonders bei schlechter Motilität, wurde jedoch stets zu Operation geraten. Dieser Rat wurde aber, wie bei Fall Nr. 16, der 14 Tage lang Magenretention der Kontrastmahlzeit aufwies und trotzdem hartnäckig die Operation verweigerte, keineswegs immer befolgt.

Der Raumersparnis wegen habe ich mich nur ganz kurz bei den zur Operation überwiesenen und den unvollständig untersuchten Fällen aufgehalten.

Mein klinisch verfolgtes Material umfasst in Klinik II von Nov. 1916 bis einschliesslich Juli 1918 aufgenommene Patienten, bei denen eine mehr oder weniger sichere röntgenologische Magennische diagnostiziert worden ist, sowie einige von anderer Seite her, med. Klin. I (Prof. I. HOLMGREN), Maria-Krankenhaus medizin. Abt. (stellv. Oberarzt Dr. med. E. WIKNER) und Leibarzt C. O. OLIN's Privatklinik, mir gütigst zur Veröffentlichung überlassene Fälle mit sicherer Magennische, bei denen interne Behandlung durchgeführt worden ist. Diese Fälle sind soviel ich weiss, die einzigen Nischenfälle, welche in diesen Krankenanstalten während dieser Zeit interne Behandlung mit röntgenologischer Kontrolle des Resultats erfahren haben.

Hinzu kommen zwei nicht intern behandelte Fälle, die mir von besonderem Interesse für die Auffassung der anatomischen Unterlage der Röntgennische zu sein erschienen. Sie stammen aus der med. Klin. I und der chirurgischen Abteilung.

Die Fälle lassen sich zweckmässigerweise folgendermassen einteilen:

A) In Klin. II intern behandelte, sichere Nischenulcera, bei denen die Beobachtungszeit nach durchgeführter Ulcusliegekur

$\frac{1}{2}$ bis ca. $1\frac{1}{2}$ Jahre beträgt (aufgenommen 1916 und 1917; Nr. 1—16 in der Kasuistik). Seite 15, 17, 29 u. 42.

B) In Klin. II intern behandelte sichere Nischenulcera, bei denen diese Beobachtungszeit $< \frac{1}{2}$ Jahr ist (Nr. 17—36) = 20 Fälle. Seite 15, 17 u. 29.

C) In Klin. II intern behandelte Fälle mit nischenähnlichen, ihrer Deutung nach aber nicht völlig sicheren Röntgenbildern (Nr. 37—41) = 5 Fälle. Seite 8 u. 15.

D) In Klin. II aufgenommene, zur Operation überwiesene Fälle (Nr. 42—45, 15) = 5 Fälle. Seite 13.

E) In Klin. II aufgenommene, nicht vollständig untersuchte und wider Anraten heimgereiste Patienten mit nischenähnlichen Bildungen am Magen (Nr. 46—48) = 3 Fälle. Seite 14.

F) Sonstige (ausserhalb Klin. II) intern behandelte Nischenulcera (Nr. 49—56) = 8 Fälle. Seite 15, 33, 41 u. 45.

G) Fälle, herangezogen zur Beleuchtung der Frage über die anatomische Unterlage der Ulcusnische (Nr. 57 u. 58) = 2 Fälle. Seite 48.

Da ein Fall (Nr. 15) zuerst in Klin. II interner Behandlung unterzogen und danach operiert wurde, so findet sich dieser sowohl unter Gruppe A) als unter Gruppe D). Die ganze Kasuistik umfasst 58 Fälle.

Vom intern-therapeutischen Gesichtspunkt aus haben natürlich die Fälle in Gruppe A und F das grösste Interesse, da die Beobachtungszeit bei diesen Fällen, wenn auch keineswegs für ein Urteil über die definitiven Ergebnisse hinreichend, so doch mit einer Ausnahme für Gruppe F auf $\frac{1}{2}$ — $1\frac{1}{2}$ Jahre hat ausgedehnt werden können.

Dass ich diese Fälle in zwei Gruppen eingeteilt habe, beruht darauf, dass ich bei Gruppe A günstigere Gelegenheit, gehabt habe, die Therapie selbst im Detail zu verfolgen, als bei Gruppe F. Bei dieser letzteren Gruppe ist im grossen und ganzen die interne Behandlung nicht viel von der Behandlung abgewichen, die bei Gruppe A und B durchgeführt worden ist.

Unsichere Nischenulcera Klin. II (Gruppe C).

Bevor ich zur Darstellung der intern behandelten Fälle mit sicherer Röntgennische übergehe, dürfte es zur Beleuchtung der Auswahl zweckmässig sein, über die übrigen Fälle während

derselben Zeit zu berichten. Ich beginne da mit den »unsicheren« Nischenulcera. Die Kenntnis derjenigen dieser Fälle, bei denen die grösste Wahrscheinlichkeit einer Nischenbildung vorlag, ist für die Übersicht der therapeutischen Resultate im ganzen besonders wünschenswert.

Fall 37 habe ich bereits in einer früheren Arbeit¹ erörtert. Im grossen und ganzen spricht hier nichts dagegen, dass das nischenähnliche Bild (mit Retention in der Nische nach 4 Stdn., über dem Nischenbilde lokalisierte Druckempfindlichkeit u. a.) wirklich eine Ulcusnische darstellt. Nur die vorausgegangene Operation mit den dadurch bedingten Möglichkeiten einer Adhärenzbildung o. dgl. mahnt zu einiger Vorsicht. Das Wahrscheinlichste dürfte jedoch zweifellos sein, dass es sich in diesem Falle um eine wirkliche Ulcusnische handelt.

Fall 38 dürfte gleichfalls aller Wahrscheinlichkeit nach ein Nischenulcus sein. Ausser der Anamnese und der klinischen Untersuchung, die in diesem Falle für Ulcus sprechen, sieht man auf einigen Platten ein Konvergieren von Schleimhautfalten nach der Stelle des nischenähnlichen Bildes hin. Ausserdem bestand diffuse Druckempfindlichkeit in dieser Gegend.

Fall 39 dagegen ist seiner Deutung nach mehr unsicher. Die ersten Röntgenuntersuchungen geschahen, bevor ein von Dr. Å. ÅKERLUND nunmehr veröffentlichter Fall von röntgenologisch und pathologisch-anatomisch nachgewiesenem Duodenaldivertikel beobachtet worden war. Die Röntgenuntersuchung zeigte ein nahe an dem Angulus am Beginn des Canalis gelegenes Nischenbild mit Gasblase und distinkter Druckempfindlichkeit.

Das Röntgengutachten damals lautete:

»16. VI. 17. Unterer Pol des Magens in stehender Stellung eine gute Handbreit unterhalb der Crista iliaca. Verstärkte Peristaltik am Magen vom Beginn der Durchleuchtung an. Bei ein paar Gelegenheiten sah man Wellen in antiperistaltischer Richtung vom Ende des Canalis hinauf zum Corpus hin gehen. Bei Druck auf den Quermagen von unten her in stehender Stellung sah man eine Nischenausbuchtung sich am Magenwinkel am Beginn des Canalis füllen. Sie schien der Curv. minor zunächst ungefähr $\frac{1}{2}$ cm breit zu sein, und über dem Inhalt derselben sah man eine grosse Gasblase. In Rückenlage mit einiger Drehung des Patienten nach links erschien die Kontur der Nischenbildung vollständig ausgefüllt, unge-

¹ Arch. f. Verd.-Kr., Bd. XXIII, H. 6, s. 514.

fähr haselnussgross, im Magenvinkel liegend. Sie behielt während einer längeren Weile an dauernden Durchleuchtung in dieser Stellung vollständig ihr Aussehen bei. Beim Atmen bewegte sie sich etwas weniger als der Magenschatten; um sie herum sah man wechselnde Ausfüllung in der Dünndarmschlinge.

Pat. markierte distinkte Druckempfindlichkeit über der Nischenbildung. Die Verschiebbarkeit des Magens konnte wegen der starken Druckempfindlichkeit nicht bestimmt werden.

Hohe intermediäre Schicht. Keine während der ganzen Durchleuchtung verbleibende Einziehung gerade vor der Nischenbildung. Mässige Retention nach 4 Stdn.; ob Retention in der Nische vorhanden ist, ist schwer zu entscheiden, da die Stelle derselben teilweise durch die Nabelmarke gedeckt wird.

Das Symptom der Nischenbildung und die horizontale Schicht mit Gasblase auch in stehender Stellung deuten darauf, dass ein penetrierendes Uleus vorliegt.² (FORSSELL.)

Der Patient, der in die chirurgische Abteilung aufgenommen war, wurde mit Rücksicht auf seinen sehr mitgenommenen Allgemeinzustand der medizinischen Abteilung zu interner Behandlung überwiesen. Im Laufe der Behandlung, wobei sich nach dem Abschluss der Hungerkur der Zustand des Patienten mehr und mehr besserte, wurden wiederholte Röntgenuntersuchungen von verschiedenen Röntgenologen vorgenommen, deren hauptsächliches Resultat aus der kasuistischen Tabelle ersichtlich ist. Diese Untersuchungen förderten nichts zutage, was als gegen die Diagnose Ulcusnische sprechend angesehen wurde.

Als die alten Platten bei einer Nachuntersuchung ca. 9 Monate nach der ursprünglichen Kur hervorgenommen und geprüft wurden, ergab sich indessen eine nicht unbedeutende Ähnlichkeit mit dem obenerwähnten Falle von Duodenaldivertikel.

Das Röntgengutachten damals lautete:

²Andauernd *Hyperperistaltik* und *Hypermotilität* sowie etwas *Hypersekretion* (Intermediärschicht zwei Fingerbreit hoch). Leichte Druckempfindlichkeit im Angulus- und Pylorusgebiet. Keine Nische sichtbar bei Durchleuchtung oder auf Platten (auf den Platten in Bauchlage zeigt die *Curvatura minor* eine seichte, zeltförmige Ausbuchtung dicht oberhalb des Angulus).

Bei Prüfung aller früheren Platten scheint es mir sehr unsicher, dass eine Magennische jemals vorgelegen hat; eher deuten die Befunde auf ein *Duodenaldivertikel*. Wahrscheinlich liegt auch — statt eines Magenulcus — ein *Duodenalulcus* vor (auf ein paar Platten

erscheint der Bulbus auf für Ulcus duogeni charakteristische Weise deformiert). Da eine Spezialuntersuchung des Duodenum's niemals vorgenommen worden ist, wäre eine solche sehr erwünscht.» (ÄKERLUND).

Leider war der Patient schon heimgereist, als diese letzten Platten, die nicht im Hinblick auf das Duodenaldivertikel aufgenommen worden waren, geprüft wurden. Die Frage, muss daher bis auf weiteres offen gelassen werden, welche Diagnose zu stellen ist. Mit Rücksicht auf die sehr ausgesprochene Empfindlichkeit über dem nischenähnlichen Bilde bei der ersten Untersuchungsgelegenheit muss die Differentialdiagnose meines Erachtens Duodenaldivertikulitis s. Ulc. diverticuli s. Ulcusnische lauten. Dass der Patient ausserdem ein Ulcus duodeni gehabt haben kann, was die Bilder bis zu einem gewissen Grade wahrscheinlich machen, ist möglich. Weber in den Faeces war positiv. Dieser Fall dürfte indessen bis auf weiteres allzu unsicher sein, als dass er unter die »sicheren« Fälle aufgenommen werden könnte.

Fall 40 betrifft eine 42-jährige Frau mit einer langjährigen Krankengeschichte mit Perioden von Schmerzen im Epigastrium und bisweilen Erbrechen.

Das Röntngutachten vor der internen Behandlung lautet:

»Der Magen in 2 Fächer abgeteilt, ein oberes. Fornix und Corpus umfassend, und ein unteres, den Quermagen. Das Verbindungsstück bleistift dick, liess sich aber bei Druck etwas erweitern. Es liegt nahe an der Curv. major, so dass die Curv. minor eine bedeutende Einbuchtung macht. In dem unteren Fach steht der Inhalt in stehender Stellung mit horizontaler oberer Grenze. Im oberen Teile der verengten Partie nach der Curv. minor zu sieht man eine zapfenförmige Ausbuchtung (Nische?). Pylorus scharf. Bulbus wohlgefüllt mit ebenen Konturen.

Über der verengten Partie markiert Pat. starke Empfindlichkeit. Über dem Pylorus gleichfalls etwas Empfindlichkeit. Den Magen sah man sich rasch, fast kontinuierlich entleeren. Die Verschiebbarkeit für das Gebiet der Einziehung vermindert, desgleichen auf dem Pylorusgebiet, das mehr nach links hinüberliegt als gewöhnlich.

Nach 4 Stunden steht das untere Fach voll Inhalt (grosse Retention).

Es liegt hier mit grösster Wahrscheinlichkeit ein Ulcus in der Curv. minor mit einer Sanduhrform des Magens vor, letztere teilweise durch Infiltration der Wand, teilweise auch durch Spasmus bedingt.» (FORSSELL.)

Dass diese Patientin Sanduhrmagen aus Ulcusbasis aufweist, dürfte unzweifelhaft sein. Die röntgenologischen Bilder scheinen mir indessen nicht charakteristisch genug, um mit Sicherheit die Diagnose Ulcusnische stellen zu können.¹

Fall 41 (33-jährige Frau) bietet gleichfalls eine langjährige Krankheitsgeschichte dar mit Schmerzen und Erbrechen als dominierenden Symptomen. Bei Beginn der Ulcuskur weist er ausserdem positive WEBER'sche Reaktion auf. Das Röntgengutachten vor der Behandlung lautete:

»Die Mahlzeit blieb in stehender Stellung in einer eiförmigen Tasche, von deren oberem Teil ein schmaler Streifen von Kontrastmahlzeit nach unten-rechts hin fortgeht. In Bauchlage füllte der Quermagen sich mit ziemlich normaler Weite aus und zeigte verstärkte Peristaltik. Rasche Entleerung des Duodenums. Auf der Platte in Bauchlage sieht man das Magenrohr an der Verengungsstelle einen Knick mit Emporziehung der *Curv. minor* bilden (Adhärenzen). Nach 4 Stdn. keine Retention.

Hier findet sich am *Corpus* an der Krümmung eine deutliche Einziehung mit Emporziehung der *Curv. minor* entsprechend dieser Einziehung (Ulcus). Keine Empfindlichkeit palpabel. Ob diese Einziehung ausschliesslich eine Kontraktion oder auch organischer Natur ist, kann nicht bestimmt durch eine einzige Untersuchung entschieden werden. An der *Curv. minor* sieht man eine Reihe Schleimhautfalten, davon eine einer Nische auf Platte in Bauchlage ähnelnd, die genauere Bestimmung hiervon muss aber einer späteren Untersuchung überlassen bleiben.« (FORSSELL.)

Die Patientin wurde aus dem Krankenhaus entlassen, ohne dass eine neue Röntgenuntersuchung vorgenommen wurde.

Nachdem sie einige Zeit zu Hause gewesen war und die Arbeit wieder aufzunehmen begonnen hatte, bekam sie jedoch schneidende Schmerzen links im Epigastrium und einigmal saures Aufstossen. Sie hatte selbst bemerkt, dass die Beschwerden zunahmen, wenn sie im Essen von der Diätliste abwich.

Wegen ihrer Beschwerden wurde Pät. aufs neue nach ca. 8 Monaten ins Krankenhaus aufgenommen.

Auch bei dieser Gelegenheit ergab die Röntgenuntersuchung keinen sicheren Hinweis auf Ulcusnische.

Von den Fällen dieser Gruppe sind es also meines Erachtens nur Nr. 37 und 38, die — und auch hier nur mit Reservation

¹ Eine spätere Untersuchung gab auch kein sicheres Resultat; doch waren die Bilder diesmal etwas mehr nischenähnlich.

s. o. — im Zusammenhang mit den »sicheren« Fällen (Gruppe A, B und F) aufzuführen sind.

Zur Operation überwiesene Patienten, Klin. II (Gruppe D).

Fall 42 war eine 38-jährige Frau, die bei der ersten Röntgenuntersuchung bereits nahezu 2 Monate eine Ulcuskur nach Hämatemesis durchgemacht hatte. Mit Rücksicht auf den bösen Röntgenbefund, haselnussgrosse Nische, stehende Einziehung, Canalis nach der Nische zu emporgezogen, verminderte Verschiebbarkeit, grosse Retention, zusammengestellt mit der persistierenden Blutung und der bereits lange fortgesetzten internen Behandlung wurde Operation als indiziert erachtet. Operation: Resectio transversalis ventriculi.

Von Interesse ist, dass die Patientin, die bei der Aufnahme ins Krankenhaus über einem Punkt etwas links von der Mittellinie im Epigastrium unterhalb des Proc. xiphoideus empfindlich war, bei der Röntgenuntersuchung (ca. 2 Monate später) keine Druckempfindlichkeit über der Nische oder anderwärts aufwies.

Fall 43 (43-jähriger Mann) wurde wegen Nische und permanenter grosser Retention zur Operation überwiesen. Operation: Gastroenterostomia antecol. margin.

Die gleiche Indikation bestand für *Fall 44* (52-jähriger Mann). Operation: Resectio ventriculi (BILLROTH II) + Gastroenterostomia retrocol. post.

Fall 45 (52-jährige Frau) wurde nach einem langjährigen Magenleiden wegen Sanduhrmagens mit Nischenausbuchtung und 12-stündiger Retention zur Operation überwiesen. Operation: Lösung von Adhärenzen, Gastroenterostomia retrocol. post.

Bei *Fall 15* (45-jährige Frau) wurde erst, nachdem ohne hinreichenden Erfolg interne Behandlung versucht worden war, Operation vorgenommen.

Im Laufe der Ulcuskur, vom 14. XI. bis 6. XII. (Fig. 15 a — 15 b), trat deutliche Verminderung der Grösse der Nische, soweit sie aus den Röntgenplatten ersichtlich ist, ein. Eine ausgesprochene Veränderung des Nischenbildes zwischen dem 24. X. und 14. XI. oder zwischen dem 6. XII. und 21. XII. findet sich dagegen nicht, was bemerkenswert ist, da die interne Behandlung auch während dieser Zeiten nach ungefähr

denselben Prinzipien wie bei sonstigen intern behandelten Fällen vor sich ging. Am 16. XII. wurde indessen der Pat. erlaubt, das Bett zu verlassen.

Nachdem Pat. einen Monat aus dem Krankenhaus entlassen gewesen war, zeigt die erneute Röntgenuntersuchung (23. I.) Empfindlichkeit über der Nische — ein Symptom, das bei den letzten zwei Untersuchungen gefehlt hatte — und, soviel ich bei minutiöser Prüfung der Platten sehen kann, einige Zunahme der Grösse des Nischenbildes. Erneute Untersuchung der Pat. nach einem weiteren ca. einmonatigen Aufenthalt zu Hause zeigt fortbestehende Nischenbildung und andauernde, obwohl leichte Magenbeschwerden.¹ Operation: Resectio (nach BILLROTH II) + Gastroenterostomia retrocol. post.

Wenn die sozialen Verhältnisse in diesem Falle günstiger gewesen wären; liesse es sich denken, dass die fortgesetzte diätetische Behandlung zu Hause (vgl. Fall 11), eventuell erneute Liegekur, zum Ziele geführt hätte. Hierfür spricht die unbestreitbare Verkleinerung des Nischenbildes, die während der eigentlichen Uleuskur 14. XI.—6. XII. eintrat.

Von den 5 operierten Fällen endete einer (Nr. 43) mit dem Tode, 5 Tage nach der Operation (subphrenischer Abszess, Nähte suffizient). Die übrigen wurden als gesund oder gebessert entlassen.

Unvollständig untersuchte und wider Anraten heimgereiste Patienten mit Verdacht auf Nische, Klin. II (Gruppe E).

Fall 46 betraf einen 54-jährigen Arbeiter mit Schmerzen im Epigastrium seit 1 1/2 Jahren, Achylia gastrica und einem nischenähnlichen Bilde nahe an der Cardia auf der Hinterseite des Magens. Pat. wurde auf eigenen Wunsch (Krankheit in der Familie) entlassen, ohne dass eine bestimmte Diagnose gestellt werden konnte. Die Katamnese nach ca. 1 Jahr berichtet von andauernden Magenbeschwerden.

Fall 47 (52-jährige Frau) hatte schon 1892 Operation durchgemacht: »Gastroenterostomie, Magen klein, Andeutung von Sanduhrmagen infolge einer Narbe in der kleinen Kurvatur».

1901 erneute Operation: »Enteroanastomose an der Gastroenterostomieschlinge, Magen an der vorderen Bauchwand adhäre-

¹ Laut Journal der chirurg. Klinik: »Unbedeutende Magenbeschwerden, nicht typische». »Es gurgelt im Magen usw.»

rend. In der Curv. minor fand sich ein kinderhandgrosser, knotiger Tumor, der der Leber adhärierte (Ulcustumor?).

Am 20. VII. 1917, nachdem Pat. eine 24-tägige Ulcuskur durchgemacht hatte, zeigte Röntgenuntersuchung Sanduhrmagen mit schmaler Verbindungsbrücke und an der Curv. minor-Seite eine erbsengrosse Nischenausbuchtung ohne Gasblase, in allen Stellungen hervortretend, sowie mässige 4 Stundenretention im unteren Sack.

Im weiteren Verlaufe der Kur wurde die WEBER'sche Reaktion in den Fäzes negativ, und ferner verschwand die zuvor vorhandene ausgesprochene Druckempfindlichkeit im Epigastrium. Aus Familiengründen drang Pat. am 18. VIII. bestimmt darauf, nach Hause zurückkehren zu dürfen, und wurde entlassen, ohne dass eine neue Röntgenuntersuchung vorgenommen wurde.

Nach dem, was Pat. ca. 10 Monate später angibt, hatte sie während der ersten Monate nach dem Aufenthalt im Krankenhaus unbedeutende Empfindlichkeit in der Magengrube, danach aber stärkere Beschwerden.

Fall 48 (31-jähriger Giesser) lieferte eine Krankheitsbeschreibung, die sowohl auf eine Darmaffektion als auf Ulcus ventriculi deuten konnte, was auch objektiv bestätigt wurde. Das Probefrühstück ergab Kongo negativ, Gesamtazidität: 20. Bourget nach 4 Stdn. HCl: 27; Gesamtazidität: 55. Weber in den Fäzes negativ. Bei zwei Röntgenuntersuchungen wurde eine dünne, halberbsengrosse Ausbuchtung des Magenschattens im Angulusgebiet konstatiert, keine Retention.

Während des 9 Tage langen Krankenhausaufenthalts, wo Pat. zur Erleichterung der Beurteilung der Darmfunktion jedoch aufsein durfte (zuerst SCHMIDT-STRASBURGER's Probekost, danach eiweissreiche »Enteritis«-Kost), trat vollständige Symptombefreiheit ein. Pat. drang daher bestimmt darauf, heimreisen zu dürfen, um seine (Saison-)Arbeit wiederaufnehmen zu können, und wurde mit der Weisung entlassen, sich wieder einzufinden, falls die Beschwerden wiederkehrten.

Unmittelbare Resultate nach der Ulcuskur.

(Gruppe A, B, F und teilweise C.)

Von den (35) Fällen von sicherer Ulcusnische (Gruppe A und B), die in Klinik II interner Behandlung unterzogen wurden, verlief ein Fall (F 17) infolge Blutung tödlich.

Dieser Patient hatte indessen gleichzeitig mit seinem Uleus Leberzirrhose mit starker Atrophie. Wahrscheinlich hat man damit zu rechnen, dass diese Krankheit unter anderem durch Veränderungen in der Blutbeschaffenheit wesentlich zu dem letalen Ausgang beigetragen hat.

In Fall 29, der bei der Entlassung völlig symptomfrei war, ist es mir leider nicht gelungen, eine Röntgenuntersuchung nach der Ulcuskur vorzunehmen.

Die übrigen 34 Fälle nebst den Fällen 37 und 38¹ verhalten sich auf folgende Weise:

1) *Nach der Ulcuskur nicht nachweisbare Nische:* Fälle 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 28, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36² (37 und 38) = 31 (33) Fälle = c. 91 (92) %.

2) *Nach der Ulcuskur verkleinerte Nische:* Fälle 15, 16, 27 = 3 Fälle = c. 9 (8) %.

3) *Nach der Ulcuskur fortbestehende unverkleinerte Nische:* kein Fall.

Fall 27, bei dem das Nischenbild später sehr rasch wieder auftrat, habe ich in die 2. Gruppe aufgenommen. Das Röntgengutachten am 22. V., nach der ersten Ulcuskur, lautete: Magen plump, breit mit grosser Intermediärschicht. Keine deutliche Nische jetzt zu sehen, aber eine Unebenheit in der Wand am Platze derselben. Keine Empfindlichkeit. Der Bulbus füllte sich sehr unvollständig. Canalis emporgezogen; der Pylorus markiert sich nicht deutlich. Nach 4 Stdn. ziemlich grosse Magenretention. (FORSSELL H—n.)

Obwohl die Platte sehr unscharf ist, scheint mir doch, wie aus der Figur hervorgeht, die Konturunebenheit am meisten einem Nischenrest zu ähneln.

Fortbestehende unebene Kontur ist am Orte der Nische beobachtet worden bei den Fällen 1, 8, 9, 10, 11, 20, 24, 25, 26, 28, 31, 32, 35 = 13 Fälle = c. 38 (36) %.

Die beobachtete Unebenheit in der Kontur hat indessen, wie aus den Bildern hervorgeht, nur ausnahmsweise ein nischenähnliches Aussehen gehabt.

Bei den Fällen meiner Kasuistik, die intern behandelt worden sind, bei denen aber die Behandlung anderorts als in Klinik II stattgefunden hat (Gruppe F, 8 Fälle), ist röntgeno-

¹ Zahlen, die sich auf die 2 Fälle beziehen, sind im folgenden eingeklammert.

² F 36 bekam später Recidiv in loco und wurde operiert.

logisch in keinem Falle nach der Kur das Nischenbild verschwunden. Dagegen ist in sämtlichen Fällen eine Verkleinerung des Nischenbildes nach der internen Behandlung konstatiert worden.

In einem dieser Fälle (F. 50), wo nach der eigentlichen Ulcuskur vollständige subjektive Symptommfreiheit, aber nur eine unbedeutende Verkleinerung des Nischenbildes eingetreten ist, wurde jedoch bei der ca. 14 Tage später vorgenommenen Operation nur eine Verdickung in der Curvatura minor palpirt.

Vielleicht trat hier während der fraglichen Zeit Heilung des Ulcus ein. Doch ist ja Palpation durch die Magenwand, wie bekannt, eine zu grobe Methode, um Ulcus auszuschliessen.

Da die Behandlungsmethode bei diesen verschiedenen Gruppen von Fällen (A. B. C und F) im grossen und ganzen bei den meisten Fällen ziemlich gleichartig gewesen ist, so ist man a priori geneigt, die Ursache der auffallend verschiedenen Resultate in erster Linie darin zu suchen, dass die Fälle aus Klinik I u.s.w. vielleicht von vornherein von schwererer Natur gewesen sind als die Fälle aus Klinik II. Als Stütze hierfür lässt sich anführen, dass in Klinik II Röntgenuntersuchung im Zusammenhang mit dieser Arbeit bei so gut wie allen Fällen mit auf Ulcus deutenden Magenbeschwerden vorgenommen worden ist, auch wenn diese Beschwerden leicht gewesen sind. Bei einem solchen Verfahren besteht offenbar grössere Wahrscheinlichkeit dafür, leichte Fälle von Ulcus mit Nische zu finden, als wenn man, wie es meistens der Fall ist, die kostspielige Röntgenuntersuchung für schwerdiagnostizierbare oder besonders schwere Fälle reserviert.

Um diese Frage näher zu untersuchen, wie auch um eine allgemeine Vorstellung von den therapeutischen Resultaten zu erhalten, müssen die verschiedenen Gruppen symptomatologisch untersucht werden.

Die »geheilten« Fälle in Klinik II.

Unter den 31 (33) Fällen in Klinik II, wo das Nischenbild nach der internen Behandlung verschwunden ist, finden sich Fälle von recht variierenden klinischen Typen.

Betreffs des Alters ist die Gruppierung unter den 30 (32) Fällen folgende:

Alter:	< 20 J.	20—29 J.	30—39 J.	40—49 J.	50—59 J.	> 60 < 67 J.
Anzahl Fälle: . .	1	5	5 (+1)	9 (+1)	8	3

Das Alter beträgt im Mittel 43,1 (42,7) Jahre.

Die *Dauer der Magenbeschwerden im ganzen* hat zwischen ca. 1 Monat und ca. 34 Jahren variiert. Die Verteilung ist folgende:

Dauer der Beschwerden: .	< 1 J.	1—2 J.	> 2—5 J.	> 5—10 J.	> 10 J.	»viele Jahre«
Anzahl Fälle: .	4	9	4 (+1)	8 (+1)	4	2

Die Dauer der Beschwerden ist im Mittel ca. 8 Jahre gewesen.

Ausgesprochene *Periodizität* ist in 21 (+ 2) Fällen vorhanden gewesen. Zwei Fälle haben angedeutete, aber nicht ausgesprochene Periodizität. In einem Falle ist es unsicher, ob Periodizität vorgekommen ist. In sieben Fällen ist Periodizität nicht festgestellt worden. In einem Falle fehlen Angaben darüber. Die Fälle ohne Periodizität werden unter Patienten mit kurzer Beschwerdezeit im ganzen (höchstens 2 Jahre dauernde Beschwerden) angetroffen.

Die *Länge der letzten Beschwerdeperiode* hat sich bei den verschiedenen Fällen folgendermassen verhalten:

Zeit:	< ca. 1 Jahr	ca. 1 Jahr und darüber	unsichere Fälle	Angaben fehlen
Anzahl Fälle: . . .	21 (+ 2)	7	1	2

Schmerzen sind bei sämtlichen Fällen vorgekommen.

Erbrechen ist in 16 (+ 1) Fällen vorgekommen, davon jedoch in 11 (+ 1) Fällen nur seltener. Dieses Symptom fehlt in 10 (+ 1) Fällen. Unsichere oder fehlende Angaben sind in 5 Fällen zu verzeichnen.

Saures Aufstossen ist in einigen Fällen vorgekommen, wo die Angaben über Erbrechen fehlen, und in einigen, wo Erbrechen nur seltener vorgekommen ist.

Vorausgegangene Meluena findet sich nur in 9 Fällen angegeben, unsichere Melaena in weiteren 2 Fällen.

Reservationslos *positive* WEBER'sche *Reaktion* zu Beginn der Ulcuskur ist in 17 Fällen vorgekommen. In drei Fällen ist positive WEBER'sche Reaktion vorgekommen, wo an einem der nächsten Tage dieselbe Reaktion negativ war.

In sämtlichen Fällen ausser vier (Nr. 5, 14, 26 und 32) ist die WEBER'sche Reaktion zu Ende der Ulcuskur negativ gewesen. In diesen vier Fällen ist bei dem Abschluss der Ulcuskur zeitlich naheliegenden Gelegenheiten die WEBER'sche Reaktion negativ gewesen.

In Fall 5 ist nur die von dem diensttuenden Kandidaten vorgenommene Reaktion positiv ausgefallen, die von dem Assistenzarzt zur selben Zeit ausgeführten Reaktionen zeigten dagegen negatives Resultat.

Bei Fall 14 handelt es sich nicht um eine wirklich positive, sondern nur um eine unsichere Reaktion (Weber?), wahrscheinlich um Grünfärbung. Eine derartige Färbung kann sowohl bei positiver als bei negativer Benzidinreaktion vorkommen, wie ich mich bei einer grösseren Anzahl Paralleluntersuchungen vergewissert habe, und braucht demnach durchaus nicht auf okkulte Melaena zu deuten.

Bei Fall 26, der wegen höchst disciplinwidrigen Verhaltens aus dem Krankenhause entlassen wurde, war bereits früher die WEBER'sche Reaktion etwas unregelmässig gewesen. Ob es sich hier um eine von einer anderen Stelle des Darmkanals herstammende sanguinolente Beimischung handelte, lässt sich auf Grund der vorliegenden Aufzeichnungen nicht entscheiden.

In Fall 32 handelt es sich um einen vereinzelt schwach positiven Ausfall der WEBER'schen Reaktion nach vorhergehenden negativen Proben. Auch die Probe nach der fraglich positiven fiel negativ aus.

Im grossen und ganzen ist demnach bei den Fällen mit nach der Ulcuskur verschundenem Nischenbild die WEBER'sche Reaktion nach der Ulcuskur negativ gewesen.

Nüchternsecretion vor der Kur ist im allegemeinen vorgekommen, die Quantitäten haben variiert, haben sich aber im allgemeinen unter 100 ccm gehalten.

12-stündige Retention vor der Kur ist in folgenden Fällen vorgekommen: F 4 (inkonstant). F 6 (klein), F 7, F 20 und

F 31 (klein). In den allermeisten übrigen Fällen ist die Probe ausgeführt worden, aber stets mit negativem Resultat.

Die *Aziditätsziffern* bei den obenerwähnten Flüssigkeiten sind variierend, von Anazidität bis zu mässigen Säurewerten; sehr hohe Werte sind nicht beobachtet worden.

Die nach EWALD's *Probefrühstück* vor der Kur nach $\frac{3}{4}$ Stdn entnommenen *Mengen* sind bisweilen recht bedeutend, in 8 Fällen über 200 cem.

Die *Aziditätsziffern* bei den betreffenden Probefrühstücken sind im allgemeinen nicht sehr bemerkenswert; Fall 14 hat jedoch so niedrige Ziffern wie 10 und 24, Fall 21 so hohe wie 70 und 86. In zwei Fällen (Nr. 6, 14) ist im Verlaufe der Kur auf nüchternen Magen Aspiration des Inhalts nach JACOBÆUS gemacht worden.

In Fall 6 trat dabei im ganzen eine Abnahme der aspirierten Mengen ein. Fall 14 zeigte keine augenfälligere Abnahme der aspirierten Mengen; hier wurde indessen gegen das Ende der Kur hin die Congoreaktion, die mitten während der Kur ausgesprochen positiv war, konstant negativ.

Probefrühstück wurde nach der Ulcuskur nur vereinzelte Male wiederholt. In Fall 3 war nach der Kur die Menge nur 150 cm³ gegen 347 vor derselben, auch waren die Aziditätswerte niedriger. In Fall 18 trat eine geringe Zunahme der Menge ein (160 gegen 103 vorher); auch in diesem Falle waren jedoch die Aziditätswerte nach der Kur niedriger. In Fall 36 trat keine Veränderung der Azidität ein; die Menge nach der Kur war ziemlich gross (227 cm³).

Röntgenologische Symptome.

Das Verhalten der Nische während der Behandlung.

Das Nischenbild ist im Mittel verschwunden nach 40,5 (39,8)-tägiger interner Behandlung. Die kürzeste Zeit, nach welcher die Abwesenheit der Nische konstatiert worden ist, ist 18 Tage (F 1).

In 12 (+ 1) Fällen ist der Rückgang der Nische durch Röntgenuntersuchung während der Ulcuskur verfolgt worden. Die längste Zeit, nach welcher bei diesen Fällen eine Nische beobachtet worden ist (Fall 13), ist 61 Tage. Diese Nische war nach 93 Tagen verschwunden.

Die Nischen waren in diesen 12 (+ 1) Fällen nach im Mittel 35,6 (34,3)-tägiger Behandlung noch vorhanden und nach im Mittel 48,2 (47,1)-tägiger Behandlung verschwunden.

Dass röntgenologische Nischen während interner Behandlung nach im Mittel ca. 40-tägiger Bettlage oft verschwunden sind, ist also ohne weiteres klar.

Wievell früher als nach ca. 40 Tagen die Nischen im Mittel verschwunden sind, ist aber nicht zu ersehen.

Bei den 12 (+ 1) Fällen sind offenbar ca. 35 Tage eine ungenügende Durchschnittszeit gewesen, indem nach dieser Zeit die Nischen noch vorhanden waren. Diese Fälle dürften jedoch aus prognostischem Gesichtspunkt im ganzen von etwas weniger günstigem Typus als die übrigen sein.

Ohne weiteres können also die Zahlen — ganz abgesehen von der geringen Anzahl der Fälle — nicht als Material zur Berechnung der kürzesten Zeit mit Bettlage benutzt werden, die zusammen mit den übrigen internen Behandlung die gewöhnlichst für das Verschwinden der Nischen nötige wäre.

Ärztliche Vorsicht und Rücksicht auf diese Zahlen mahnen dazu, im allgemeinen lieber eine Kur mit mehr als 35 Tagen Bettlage als weniger zu beunutzen bei den Fällen, wo Röntgenuntersuchung, um das Verhalten der Nische während der Behandlung zu beobachten, nicht zugänglich ist.

Auch bei den anfangs ungünstigen Fällen können nach fortgesetzter interner Behandlung gute Resultate erhalten werden.

Die *Grösse des Nischenbildes* hat zwischen 4×3 mm (Fall 23), der kleinsten, 55×16 mm (Fall 13), der breitesten, und 6×28 mm (Fall 7), der tiefsten Nische, variiert.

Mit der Basis 20 mm und darüber finden sich nur 7 Fälle (F 3, F 10, F 11, F 13, F 19, F 26 und F 30). Eine breitere Basis als 23 mm haben nur 2 Fälle (F 10 = 27 mm und F 13 = 55 mm).

Eine grössere Tiefe als 11 mm haben nur 4 Fälle (F 2 = 14 mm, F 4 = 12 mm, F 7 = 28 mm und F 13 = 16 mm).

Im Mittel ist die Basis 15,9 (15,3) mm und die Tiefe 8,2 (8,4) mm.

Die *Form der Nische* hat gleichfalls in verschiedenen Fällen variiert. Ausgesprochene Pilzform ist nur bei Fall 7 vorgekommen. Eine Andeutung zur Pilzform, so dass die Nische nach einer Richtung hin eine Kontur zeigt, die sich

über die Basis hinauserstreckt, findet sich bei den Fällen 1, 6, (11 während der Kur), 24, 31, 32, 33, 34 und 35 und, obwohl weniger deutlich, bei einigen weiteren Fällen. Dass der eine Geschwürsrand beim Ulcus unterminiert ist, ist indessen ein ziemlich banaler pathologisch-anatomischer Befund und braucht in keiner Weise dafür zu sprechen, dass ein solches Ulcus penetrierend ist. In den übrigen Fällen ist die Form der Nische mehr oder weniger abgerundet gewesen, recht oft mit verhältnismässig breiter Basis.

Formveränderungen, welche die Nische während der internen Behandlung erfährt, bevor sie verschwindet, sind aus den Fällen ersichtlich, wo Röntgenuntersuchung mit positivem Nischenbefund während der Ulcuskur geschehen ist.

Diese Fälle zeigen, obwohl die Verkleinerung im allgemeinen konzentrisch ist, doch etwas verschiedene Typen. Ein Typus ist der, bei dem, die Basis der Nische die relativ grössere Verkleinerung aufweist. Derartige Fälle sind F 10, F 11, F 13 (F 21?), sämtlich verhältnismässig grosse Nischen.

Ein anderer Typus ist der, bei dem die Tiefe der Nische die relativ grösste Verminderung zeigt. Fälle dieser Art sind F 9, F 12, F 20, F 24, F 31, F 32, F 36.

Eine augenfällige prognostische Verschiedenheit zwischen den beiden Typen ist aus diesen Fällen nicht ersichtlich.

Meine Fälle sind indessen zu wenige, und besonders der erste Typus ist zu spärlich vertreten, um allgemeine Schlüsse betreffs der prognostischen Verschiedenheit dieser Typen zu ziehen.

Luftblase in der Nische ist bei den Fällen 7, 30 und 35 beobachtet worden.

Unsichere Luftblase ist bei Fall 2 beobachtet worden.

Retention in der Nische ist bei Fall 13 und bei dem diskutablen Fall 37 vorgekommen.

Nach den vorstehenden Symptomen zu urteilen, scheint mir bei Fall 7 die Diagnose penetrierendes Ulcus am meisten berechtigt zu sein. Der Verdacht, Ausdruck eines penetrierenden Ulcus zu sein, liegt indessen auch bei den grossen Nischen in den Fällen 13, 30 und 35 vor.

Doch zeigt Fall 37, dass die Schlussfolgerung Penetration lediglich auf Grund einer Luftblase in der Nische unberechtigt ist.

Fall 30 ist insofern von besonderem Interesse, als dieser

Patient lichtstarre Pupillen und positive WASSERMAN'sche Reaktion aufwies. Er wurde auch während der Kur antiluetisch behandelt (Hg in die Adduktoren, KJ per rectum).

Die Lage der Nische ist gewöhnlich am Corpus an der Curvatura minor, nahe dem Angulus, gewesen. In einigen Fällen (F 1, F 4, F 8, F 20, F 21, F 30, F 31) hat sie höher hinauf am Corpus gelegen.

In 2 Fällen (F 12, F 14) hat sie im Angulusgebiet auf der Corpussseite, in einem Falle (F 9) im Angulus selbst und in einem Falle (F 3) am Quermagen gelegen.

In Fall 33 liegt die Nische auf der Dorsalseite des Corpus.

Druckempfindlichkeit über der Nische ist vor oder bei Beginn der Ulcuskur in 23 Fällen angegeben. In zwei Fällen (Nr. 3, 18)) fehlt eine Angabe über dieses Symptom. Nur in einem Falle (Nr. 4) wird die Abwesenheit desselben betont. In einigen weiteren Fällen ist die Empfindlichkeit leicht oder nicht ausgesprochen (F 19, F 24, F 25).

Bei Fall 10 erwähnt das Röntgengutachten nichts von einer eventuellen Empfindlichkeit über der Nische bei der ersten Untersuchung. Zu dieser Zeit war jedoch der Patient deutlich in der Mittellinie 3 Fingerbreit über dem Nabel empfindlich. Ferner besteht bei einer späteren Untersuchung distinkte Empfindlichkeit über der Nische. Wahrscheinlich dürfte daher Empfindlichkeit über der Nische auch bei der ersten Röntgenuntersuchung vorgelegen haben.

Von den diskutablen Fällen zeigt der eine (F 37) vor der Kur Empfindlichkeit über der Nische, der andere (F 38) nur eine diffuse Empfindlichkeit in dieser Gegend.

Druckempfindlichkeit über der Nische vor oder bei Beginn der Ulcuskur ist folglich Regel bei den »geheilten« Fällen.

Druckempfindlichkeit über der Stelle der Nische unmittelbar nach der Ulcuskur ist in keinem Falle beobachtet worden.

Eine Angabe hierüber in den Röntgengutachten fehlt jedoch in 5 Fällen (F 1, F 7, F 11, F 19, F 22). Bei Fall 22 ist jedoch die Druckempfindlichkeit, die bei der ersten Röntgenuntersuchung distinkt war, nach 30-tägiger Kur nur leicht ausgesprochen. Aus den klinischen Aufzeichnungen geht auch hervor, dass in diesem Falle wie auch bei Fall 19 die Empfindlichkeit im Bauche zu Ende der Kur verschwunden war. Bei Fall 7 findet sich unbedeutende Empfindlichkeit an variierenden Stellen vermerkt.

Die *Druckempfindlichkeit* ist bei den Fällen 12, 13, 20, 21, 24, 32 früher als das Nischenbild verschwunden; bei Fall 22 dagegen besteht Empfindlichkeit, obwohl in geringem Grade, noch einige Zeit nach dem Verschwinden des Nischenbildes fort.

Eine *Einziehung an der Curvatura major* gerade gegenüber der Ulcusnische ist vor oder zu Beginn der Ulcuskur in 18 Fällen beobachtet worden. In einigen dieser Fälle findet sich besonders vermerkt, dass die Einziehung seicht oder breit gewesen ist.

In 11 Fällen ist zu dieser Zeit keine Einziehung beobachtet worden. In einem Falle findet sich angegeben, dass keine deutliche Einziehung vorhanden gewesen ist, in einem weiteren Falle ist die Einziehung inkonstant.

Nach der Ulcuskur dagegen ist die dauernde Einziehung, die vorher vorhanden gewesen, in 10 Fällen (F 2, F 10, F 12, F 13, F 21, F 24, F 26, F 30, F 31, F 36), verschwunden.

Bei vier Fällen (F 19, F 23, F 28, F 35), wo vorher eine Einziehung vorhanden gewesen, ist nach der Kur nur eine Andeutung oder eine *seichte* oder inkonstante Einziehung zu sehen.

Bei Fall 11, wo zuvor keine deutliche Einziehung bestanden hat, ist auch nach der Kur keine Einziehung zu sehen.

In 4 Fällen bestand nach der Kur unverändert eine dauernde Einziehung fort.

Nur in zwei Fällen (F 1, F 32) hat sich nach der Kur eine Einziehung eingestellt, wo zuvor keine solche beobachtet worden war.

In zwei Fällen (F 8, F 30) besteht die Einziehung, die später verschwindet, länger als das Nischenbild fort. Bei Fall 13 ist das Entgegengesetzte der Fall.

Wie ungeklärt die Frage nach dem näheren Zusammenhang zwischen dauernder Einziehung und Ulcus auch ist, so dürfte es doch nunmehr eine ziemlich allgemeine Auffassung sein, dass die dauernde Einziehung im grossen und ganzen als ein prognostisches Gravamen bei Ulcus zu betrachten ist.

Obwohl nicht völlig mit denselben frappanten Befunden, wie es betreffs der Druckempfindlichkeit der Fall ist, verschwindet doch, wie oben erwähnt *die Einziehung im grossen und ganzen in guter Übereinstimmung mit dem Nischenbilde während der internen Behandlung.*

4-Stundenretention ist in 18 Fällen vor der Ulcuskur vorgekommen; in 13 Fällen findet sich zu dieser Zeit keine Retention.

In 11 Fällen ist die Retention nach der Kur verschwunden.

In 4 (+ 1) Fällen ist die Retention nach der Kur vermindert.

In 1 (+ 1) Fall ist die Retention nach der Kur ungefähr unverändert,

In 3 Fällen ist die Retention nach der Kur vermehrt.

Von den 12 Fällen, wo *vor* der Kur keine Retention angetroffen worden ist, ist in 4 Fällen *nach* der Kur eine kleine Retention eingetreten, in 1 Fall ausgesprochene Retention und in 2 (3?) Fällen *passagere* Retention. In 4 Fällen ist nach der Kur andauernd keine Retention angetroffen worden.

Betreffs der 4-Stundenretention sind demnach die Resultate ziemlich variierend.

In der überwiegenden Anzahl von Fällen ist indessen nach der Ulcuskur eine Besserung in der Motilität eingetreten, wo diese zuvor gestört gewesen ist.

Für die Deutung der Verschlechterung der Motilität, die in einigen Fällen eingetreten ist, scheinen mir die Fälle mit *passagerer* Retention (F 22, F 24, F 34) wie auch drei Fälle (F 8, F 11, F 12), bei denen eine *passagere* Zunahme der Retention während der Behandlung sich gezeigt hat, von besonderem Interesse zu sein. Bei diesen Fällen widerstrebt es einem, sich die Ursache der Retention in rein mechanischen Verhältnissen, wie Schrumpfung oder Adhärenzen, zu denken. Man fühlt sich hier geneigt, eine *funktionelle Störung* irgendwelcher Art anzunehmen. Vielleicht handelt es sich um eine infolge relativer Inaktivität während der Ulcuskur entstandene, leicht vorübergehende Insuffizienz der Magenmuskulatur gegenüber der plötzlichen und recht beträchtlichen Belastung durch die Kontrastmahlzeit. Da es offenbar bisweilen verhältnismässig lange Zeit in Anspruch nimmt, bis die schliessliche Besserung eintritt, so scheint es mir berechtigt, die Möglichkeit anzunehmen, dass ein Teil der Motilitätsverschlechterungen, die, wie oben erwähnt, nach der Ulcuskur beobachtet worden sind, in Wirklichkeit gleichfalls *passagerer* Natur ist.

Als Erklärung der nach der Ulcuskur oft verbesserten Magenmotilität lassen sich mehrere Möglichkeiten denken. Dass rein mechanische Verhältnisse eine Rolle spielen sollten, hat wenig

Wahrscheinlichkeit für sich. Reflektorische Vorgänge (Behebung des Pylorospasmus) können indessen zweifellos in Frage kommen.

Das vom gegenwärtigen Standpunkt der Magenanatomie aus Ansprechendste scheint mir indessen zu sein, die Erklärung darin zu suchen, dass die von PERMAN jr. in der Umgebung eines Ulcus callosum curv. min. oft gefundenen Perineuritiden in dem Masse, wie die Heilung des Geschwürs im übrigen fortschreitet, auch ihrerseits zurückgehen. Wenn diese Perineuritiden sekundär im Verhältnis zum Ulcus sind, was sehr plausibel erscheint, so müssen sie von der Ulcusheilung günstig beeinflusst werden, ob sie nun, wie PERMAN am meisten geneigt ist anzunehmen, auf Resorption ehemotoxischer Produkte auf längs der Nerven laufenden Lymphbahnen oder, welche Möglichkeit mit Rücksicht auf den vorliegenden Tatsachen nicht ausgeschlossen werden kann, auf einer direkt, vom Ulcus aus längs den Nerven aufsteigenden Lymphangitis beruhen.

Darüber, wie der nähere Verlauf bei der Retention sich abspielt, eine Vermutung auszusprechen, ist indessen schwieriger. In erster Linie möchte man ja gern an eine Einwirkung des Pylorus denken. Die im grössten Abstände vom Magen im Omentum minus verlaufenden Nervenstämme kommen hierbei in Frage. Dabei kann offenbar sowohl an einen während der Ulcuseur zurückgegangenen Reizungszustand der zum Sphincter pylori führenden Nervenbahnen als an eine wiedereintretende volle Funktion der nach den dilatierenden Muskelementen verlaufenden Bahnen gedacht werden.

Andererseits lässt es sich denken, dass eine Herabsetzung der Funktion der Corpus-, Sinus- oder Canalis-muskulatur, beruhend auf einer Störung in den zu derselben führenden Nervenästen, die Motilitätsstörung verursacht haben kann. Dem widerspricht indessen die bei einigen Fällen vor der Kur beobachtete gesteigerte Peristaltik (Fälle 10, 11, 20 u. 26.)

Auf analoge Weise kann man, wenn man in Übereinstimmung mit den Beobachtungen mehrerer Autoren mit dem Vorkommen sensibler Nerven im Omentum minus rechnet, sich die Erklärung des Verschwindens der Schmerzen denken, das ja oft sehr rasch geschieht.

Eine *intermediäre Schicht* kommt, wie man auf Grund der Ergebnisse der Sondenuntersuchung zu erwarten allen Anlass hat, sehr oft bei diesen Fällen vor.

Bei der Entstehung dieses Symptoms können sich indessen mehrere verschiedene Faktoren geltend machen, wie Retention, Regurgitation, alimentäre oder digestive Hypersekretion, Seditimentierung. Um dieses Symptom beurteilen zu können, zumal wenn, wie hier, ein Vergleich zwischen verschiedenen Röntgenuntersuchungen bei demselben und bei verschiedenen Fällen geschehen soll, so müssen Zeiten und sonstige Umstände bei den verschiedenen Untersuchungen identisch sein. Da dies nicht der Fall gewesen ist, und da ferner die Angabe der Höhe der Intermediärschicht, wie FORSELL zu betonen pflegt, besonders wenn es sich um niedrige Schichten handelt, recht schwierig ist, so habe ich auf den Versuch einer systematischen Darstellung dieses Symptoms verzichtet und mich darauf beschränkt, die Angaben über die intermediäre Schicht, die sich in den betreffenden Röntgengutachten finden, wiederzugeben. Eine Prüfung dieser Angaben ergibt wenig von Interesse.

Betreffs der *Peristaltik* ist in FORSELL's Instituten bei diesem Material aus praktischen Gründen im allgemeinen nur ein Gesamturteil und keine genauere Analyse geliefert worden.

Die Peristaltik in den Fällen, wo mehrere Angaben für jeden Patienten vorliegen, zeigt folgendes Bild.

Peristaltik vor od. während der Kur	Peristaltik nach der Kur	Anzahl und Nr. der Fälle
verstärkt	schwächer	7 (F 1. F 3. F 10. F 21. F 26. F 30. F 36).
„	unverändert	3 (F 11. F 20. F 35).
etwas verstärkt	verstärkt	1 (F 24).
nicht deutlich verstärkt	unverändert	1 (F 2).
nicht verstärkt	„	2 (F 8. F 22).
„ „	etwas verstärkt	2 (F 31. F 34).
„ „	verstärkt	1 (F 14).

Wie aus den vorstehenden Zahlen hervorgeht, hat die Peristaltik ein ziemlich wechselndes Verhalten gezeigt, jedoch mit einigem Übergewicht für die Anzahl Fälle, bei denen sie nach der Kur geschwächt oder unverändert gewesen ist.

Ausser den oben angegebenen Fällen finden sich einige, für die sich bezüglich der Peristaltik vor der Behandlung nur die Angabe „ohne Besonderheiten“ findet.

Betreffs der *Verschiebbarkeit* wird verhältnismässig oft (13 Fälle) die Bezeichnung gut, ziemlich gut usw. angetroffen. Weniger oft wird das Symptom verminderte Verschiebbarkeit der Nischengegend betont. Solche Fälle sind: Nr. (1),¹ 6, 7, 10, (19),¹ (32),¹ 35.

Gleichzeitiges Ulcus im Duodenum ist gemäss der Röntgenuntersuchung mit Wahrscheinlichkeit bei nicht weniger als 5 Fällen (Nr. 22, 23, 26, 34 und 35) vorgekommen. Da derartige Fälle aus diesem Krankenhaus von Dr. ÅKERLUND speziell vom Duodenalogesichtspunkt ausführlich behandelt werden, beschränke ich mich hier darauf zu betonen, dass die röntgenologischen Duodenalveränderungen bei interner Behandlung sich als wesentlich permanenter als die Magennischen erweisen.

Eine eigentümliche Veränderung in der Umgebung der Nische, bestehend in einer Einbuchtung der Kontur, ist während der internen Behandlung bei den Fällen 9, 11 und 13 beobachtet worden. In Fall. 13 verschwindet später diese Einbuchtung. In den übrigen 2 Fällen bleibt eine gewisse Unebenheit der Kontur an dieser Stelle bestehen. Bei Fall 11 wird bei einer späteren Untersuchung hervorgehoben: »Die Wellen gingen an der Curvatura minor über das Gebiet der Nische hin auf gewöhnliche Weise.« Die wahrscheinliche Deutung dieser Veränderungen dürfte wohl die sein, dass sie entweder durch Schrumpfung oder durch Spasmus (F. 13) mit Deformierung in der Umgebung des Ulcus bedingt sind.

In einem Falle (F 10) heisst es: »An der Curvatura minor beiderseits von der Stelle der Nische sieht man eine Unterbrechung der Schleimhautzeichnung auf einer 3 cm langen Strecke.

Schliesslich ist zu betonen, dass *diese sämtlichen Patienten mit Ausnahme von Fall 7, der sich über Blähungen beklagte, bei der Entlassung aus dem Krankenhaus angaben, dass sie subjektiv symptomfrei seien.*

Bei diesen 31 (33) Fällen sind demnach die Nischenbilder nach der internen Behandlung verschwunden, im grossen und ganzen in guter Übereinstimmung mit dem Verhalten der übrigen beobachteten Ulcussymptome.

¹) Fixierung der Stelle der »geheilten« Nische.

Durch objektive Befunde werden nun von Leibarzt Dr. OLIN hier in Schweden seit lange vertretene Ansichten von der grossen Bedeutung langdauernder Ulcuskuren bestätigt. Dr. OLIN ist zu dieser Auffassung gekommen, indem er von der besseren Prognose ausging, die seinen Beobachtungen nach bei Ulcera nach grossen Blutungen verglichen mit anderen Ulcera besteht. Die Ursache hiervon ist seiner Ansicht nach in der längeren Behandlung zu suchen, die man gewöhnlich auf die blutenden Fälle verwendet hat. OLIN hat auch kein Bedenken getragen, in Übereinstimmung mit seiner Auffassung von der weitgehenden restituierenden Wirkung langdauernder interner Ulcusbehandlung schon frühzeitig (1915) eine derartige Behandlung bei Ulcus mit röntgenologischer Nische anzuwenden.

Da diese Fälle indessen von mehreren Gesichtspunkten aus etwas unklar sind und daher nicht zu bestimmten Schlussfolgerungen berechtigen, habe ich darauf verzichtet, hier über dieselben zu berichten, obwohl ich selbst während meiner Assistentenzeit bei OLIN Gelegenheit gehabt habe, sie zu beobachten.

Die Fälle in Klinik II mit nach der internen Behandlung nur verkleinerter Ulcusnische (3 Fälle: F 15, F 16 und F 27).

Der erste Fall von in Klinik II behandelten Patienten, bei dem die Ulcusnische nicht verschwand (F 15), betraf eine 45-jährige Frau mit Magenbeschwerden, die periodisch aufgetreten waren, und die im Alter von ca. 14 Jahren begonnen hatten. In der Zeit vom 30. bis zum 42. Lebensjahr soll Pat. völlig symptomfrei gewesen sein. In den letzten 2 Jahren vor der Behandlung periodenweise Beschwerden. Die letzte Beschwerdenperiode hat 4 Wochen gedauert.

Bei der klinischen Untersuchung zeigt der Fall keine besonderen Gravamina ausser vereinzelt Preisselbeerkernen bei der 12-Stundenretentionsprobe und Probefrühstückrest $> 150 \text{ cm}^3$. Im grossen und ganzen ergibt sich demnach, ausser dass die Gesamtdauer der Magenbeschwerden sehr lang ist, nichts Wesentliches, was diesen Fall von den übrigen ganz günstigen unterscheidet; die obigen Symptome, eine verhältnismässig kleine Nische (bedeutend kleiner als beim Durchschnitt der »geheilten« Fälle), schon nach 18-tägiger Ulcuskur gute Motilität und unbedeutende Druckempfindlichkeit nebst der

zwar etwas späten, aber doch deutlichen Verkleinerung der Nische schienen auf eine gute Prognose hinzudeuten. Nachdem Pat. einen Monat aus dem Krankenhaus entlassen gewesen, zeigt die neue Röntgenuntersuchung am 23. I. Empfindlichkeit über der Nische — welches Symptom bei den letzten zwei Untersuchungen gefehlt hatte — und, soviel ich bei minutiöser Prüfung der Platten sehen kann, eine geringe Zunahme der Grösse des Nischenbildes. Eine erneute Untersuchung der Pat. nach weiterem ca. 1-monatigem Aufenthalt zu Hause zeigt fortbestehende Nischenbildung und andauernde, obwohl leichte, Magenbeschwerden von nicht typischer Art (»Es gurgelt im Magen usw.«).

Was in diesem Falle der hauptsächliche Anlass zu dem weniger guten Resultat vom intern-therapeutischen Gesichtspunkt aus gewesen sein kann, lässt sich schwer sagen. In der Symptomatologie bei diesem Fall durch Vergleich mit den günstigen Fällen prognostisch ausgesprochen ungünstige Momente — ausser der langen Beschwerdezeit im ganzen — zu finden, schien mir, wie oben erwähnt, nicht angängig. Vielleicht ist eine mitwirkende Ursache in ungünstigen hygienischen Verhältnissen zu suchen.

Wären diese günstiger gewesen, so wäre es denkbar, dass die fortgesetzte diätetische Behandlung zu Hause (vgl. Fall 11), eventuell erneute Liegekur, zum Ziele geführt hätte. Für diese letztgenannte Möglichkeit spricht die unbestreitbare Verkleinerung des Nischenbildes, die während der eigentlichen Ulcuskur 14. XI.—6. XII. eintrat. Die Patientin wurde indessen operiert [Resektion (nach BILLROTH II) + Gastroenterostomia retrocol. post.] und hat sich seitdem wohl befunden.

Bei Fall 16 liegen die Verhältnisse ganz anders. Schon die ausserordentlich herabgesetzte Motilität—Retentionserbrechen seit 2 Jahren, die 4-Stundenretentionsplatte zeigte ungefähr dasselbe Aussehen wie die ersten Platten bei der Röntgenuntersuchung — mahnte zur Operation. Die gewaltige Ulcusnische, grösser als bei irgend einem der »geheilten« Fälle ausser bei Fall 15, der jedoch ein junger Patient war, die excessive epigastrale Druckempfindlichkeit, das Alter des Patienten (61 Jahre) und die langdauernden Beschwerden liessen gleichfalls eine Operation angezeigt erscheinen. Nicht einmal nachdem Pat. noch am 14. Tage nach der Röntgenuntersuchung im Mageninhalt die Gegenwart der Kontrastmahlzeit gesehen hatte und darauf auf-

merksam gemacht worden war, liess er sich zur Operation überreden. Zu unserer Überraschung zeigte indessen die Röntgenuntersuchung nach 81-tägiger Kur wesentliche Besserung. Der frühere Retentionsmagen war nun um den Inhalt wohlkontrahiert, die Nische war wesentlich verkleinert, die Motilität wesentlich verbessert. Ausserdem war die Druckempfindlichkeit verschwunden und das subjektive Befinden gut.

Nun, da die Aussichten sich zu bessern begannen, wollte sich indessen Pat. nicht länger behandeln lassen, sondern wurde dem ärztlichen Rat zuwider auf eigenen Wunsch entlassen.

Auch Fall 27 betrifft einen älteren Man (60 Jahre) mit sehr grosser Ulcusnische, grösser als bei Fall 16. Die Magenbeschwerden hatten indessen nicht länger als 3 Jahre gedauert. Ausserdem lagen vor Gasblase über der Nische, palpable, runde, empfindliche Resistenz im Epigastrium, Retention 1. Grades (90 ccm nach MATHIEU 7 Stdn. nach BOURGET's Probemahlzeit) Weber positiv in den Fäzes, geschlängelte, inkrustierte Art. radiales und Verdacht auf gleichzeitiges Ulcus duodeni.

Dieser Fall gleichwie der vorübergehende bot somit schon a priori schlechte Aussichten auf Heilung dar. Doch zeigte dieser Fall zunächst einem günstigen Verlauf mit successiver Abnahme der Grösse des Nischenbildes und Verschwinden der Empfindlichkeit über der Nische. Bei der Röntgenuntersuchung am 23. V. wurde sogar in Frage gezogen, ob überhaupt eine Ulcusnische vorhanden sei. Mit Rücksicht hierauf, und da die Krankenhausabteilung behufs Reinigung geräumt werden musste, wurde Pat. ungeachtet der wenig guten Motilität entlassen. Er war bereits damals subjektiv symptomfrei.

Sehr bald begann jedoch Pat. seine alten Beschwerden wiederzubekommen. Als am 26. VI. erneute Röntgenuntersuchung vorgenommen wurde, konstatierte man eine Nische grösser als die bei der ersten Untersuchung und Empfindlichkeit über derselben. Nach erneuter, ca. 40-tägiger Liegekur waren indessen wiederum die Empfindlichkeit und das grosse Nischenbild bis auf eine geringe Unebenheit in der Kontur verschwunden; nach weiterer ca. 14-tägiger Ulcuskur zeigte sich andauernd eine Konturunebenheit, diesmal jedoch mit etwas deutlicherer Ausbuchtung der Kontur als bei der vorigen Untersuchung. Ausserdem var nun leichte Druckempfindlichkeit über der Nischenstelle vorhanden. Nach weiteren ca. 40 Tagen, während welcher Zeit Pat. auch ca. 20 Tage aufgestanden war, zeigte sich bei der

Röntgenuntersuchung wieder etwas vermehrte Grösse der Nische nebst deutlicher Druckempfindlichkeit sowie eine kräftige dauernde Einziehung in der Höhe der Nische.

Der Fall, der fortgesetzt unter Beobachtung in der Klinik ist und noch nicht als endgültig klargestellt betrachtet werden kann, zeigt indessen im ganzen eine gute Übereinstimmung zwischen subjektiven und objektiven Symptomen. Bei den beiden Gelegenheiten, als die Beschwerden vorhanden waren, zeigt die Röntgenuntersuchung eine gewaltige Ulcusnische. Wenn die Beschwerden unter der internen Behandlung aufhören, nimmt das Nischenbild an Grösse ab.

Frappant sind jedoch die im Verhältnis zu den gewaltigen Dimensionen des Nischenbildes raschen Veränderungen, besonders das erneute Hervortreten der Nische in der Zeit 22. V. — 26. VI. Ob man zur Erklärung hiervon zu der Diagnose Duodenaldivertikel die neulich von röntgenologischer Seite auch vorgeschlagen worden ist, zu greifen braucht, lässt sich gegenwärtig nicht mit Sicherheit entscheiden. Zu Ulcus ventriculi stimmen gut die Anamnese, die positive WEBER'sche Reaktion und die Druckempfindlichkeit über dem Nischenbilde. Diese Symptome dürften indessen auch mit der Annahme ulceröser Veränderungen eines eventuellen Duodenaldivertikels vereinbar sein oder auch sich durch ein eventuelles gleichzeitiges Ulcus duodeni erklären lassen, für das auch röntgenologische Anhaltspunkte vorliegen.¹⁾ Was jedoch am meisten für eine Lokalisation im Magen spricht, ist die dauernde Kontraktion an der Curvatura major gerade gegenüber dem Nischenbilde. Auch dieses Symptom ist indessen nicht beweisend, da eine derartige dauernde Kontraktion an der Curvatura major des Magens auch bei Ulcus duodeni, u. a. momentan entstanden bei Kompression am Duodenalpunkte, im hiesigen Röntgeninstitut beobachtet worden ist (Dr. ÅKERLUND).

Sollte der Fall sich entgegen dem, was ich als das Wahrscheinlichste betrachte,²⁾ schliesslich als sicheres Duodenaldiver-

¹⁾ Auszug aus dem Röntgengutachten am 1. III. 18: »Der Bulbus duodeni zeigte in Durchleuchtung mangelnde Ansfüllung, und auch auf der Platte erscheint er nicht deutlich markiert. Pat. markierte über dem Pylorus- und Bulbusgebiet distinkte Druckempfindlichkeit. Nach 4 Stdn Retention, deutlich im Magen und Duodenum (Pars horiz. sup.). Es liegt hier ein kallöses Ulcus in der Curvatura minor mit Nischenbildung vor, mit grösster Wahrscheinlichkeit der Leber adhärierend (penetrierend). Die Möglichkeit, dass eine Störung (Ulcus?) im Pylorus-Bulbusgebiet vorliegt, erscheint gleichfalls wahrscheinlich.« (HANSSON.)

²⁾ Bemerk. bei Korrektur. Bei später vorgenommener Operation wurde ein Ulcus in die Leber penetrierend beobachtet.

tikel entschleiern, so gestalten sich dadurch natürlich die Resultate der internen Behandlung bei Ulcusnische an diesem Material noch etwas günstiger: c. 94 (94,5) % »geheilte» gegen c. 91 (92) %.

Von diesen 3 weniger günstigen Fällen ist es mir nur bei den 2 letztgenannten (F 16 und F 27) gelungen, Umstände herauszufinden, durch welche sich diese Fälle schon vor der Behandlung in ausgesprochenerem Grade von den völlig günstigen unterscheiden. Charakteristisch für diese beiden Fälle, welche Männer betreffen, ist die Kombination grosse Nische + hohes Alter. Diese Momente sind ja auch a priori ungünstig. Ausserdem haben in diesen Fällen schlechte Motilität (in Fall 16 exzessiv schlechte) und ausgesprochene Neigung zu Blutung vorgelegen.

In dem dritten Falle (Nr. 15) ist es nur die langdauernde Krankengeschichte, die besonders imponiert. Dieses Symptom liegt auch bei dem ungünstigen Fall 16 vor.

Intern behandelte Nischenulcera aus Klinik I des Seraphimerlazarets, aus dem Mariakrankenhaus und aus der Privatklinik Dr. OLIN's (Gruppe F).

Betreffs des Alters verhalten sich diese 8 Fälle folgendermassen:

Alter:	31	40	44	46	52	55	57
Anzahl Fälle:	1	1	2	1	1	1	1

Das mittlere Alter ist 40,6 Jahre.

Die *Dauer der Magenbeschwerden* hat im ganzen zwischen ca. 1 Jahr und ca. 26 Jahren geschwankt. Die Verteilung ist folgende:

Dauer der Beschwerden: .	1—2 J.	>2—5 J.	>5—10 J.	>10 J.	»viele« Jahre
Anzahl Fälle:	2	2	1	2	1

Im Mittel haben die Beschwerden im ganzen ca. 10 Jahre gedauert.

Ausgesprochene *Periodizität* ist in 5 Fällen vorhanden gewesen. Die Länge der letzten Beschwerdenperiode hat sich im allgemeinen beträchtlich unter 1 Jahr gehalten.

Schmerzen sind in allen Fällen aufgetreten, für die eine diesbezügliche Angabe vorliegt.

Erbrechen ist in 4 Fällen vorgekommen, davon in einem Fall nur vereinzelte Male. Angaben über dieses Symptom fehlen in 1 Fall.

Saures Aufstossen hat in einem Falle vorgelegen, wo kein Erbrechen vorkam. und in einem Falle, wo Angabe über Erbrechen fehlen.

Reservationslose *Weber'sche Reaktion* in den Fäzes zu Beginn der Kur haben 3 Fälle aufgewiesen. In zwei Fällen ist positive WEBER'sche Reaktion vorgekommen, wo an einem der nächsten Tage dieselbe Reaktion negativ gewesen ist. In zwei Fällen ist sie negativ gewesen.

In sämtlichen (7) Fällen, wo eine diesbezügliche Angabe vorliegt, ist die WEBER'sche Reaktion zu Ende der Kur negativ gewesen.

Sondenuntersuchungen haben in den (4) Fällen, die eine Angabe hierüber bieten, Anwesenheit von Flüssigkeit in nüchternem Magen gezeigt, in 3 Fällen ist 12-stündige Retention beobachtet worden, die jedoch in 2 von diesen Fällen »klein« gewesen ist.

Die Probefrühstücksmenge, die nur in einem Falle (Nr. 54: T. M. = 173) nach MATHIEU bestimmt worden zu sein scheint, hat nur in einem weiteren Falle (Nr. 51) etwas Bemerkenswertes gezeigt. Es wurden hier zwei verschiedene Portionen von zusammen 150 ccm erhalten. Die Azidität dieser Portionen zeigte niedrigere Werte für die eine Portion. Vielleicht hat es sich hier um einen spastischen Sanduhrmagen gehandelt. Organischer Sanduhrmagen hat in diesem Falle wie die Röntgenuntersuchung zeigt, nicht vorgelegen.

Die Aziditätswerte zeigen bei der Flüssigkeit des nüchternen Magens nichts von besonderem Interesse; bei den Probefrühstücken finden sich in einem Falle (Nr. 49) ziemlich hohe Werte (60; 84).

Bei diesem Fall wie auch bei den Fällen 52 und 56 ergibt die nach der Uleuskur erneute Untersuchung niedrigere Werte für die Azidität. Andere nach der Uleuskur wiederholte Sondenuntersuchungen liegen nicht vor.

Röntgenologische Symptome.

Das Verhalten der Nische während der Behandlung.

Bei diesen sämtlichen Fällen zeigt, wie oben erwähnt, die nach der Ulcuskur vorgenommene Röntgenuntersuchung fort-dauernde Anwesenheit des Nischenbildes. Diese erneute Untersuchung ist nach Zeiträumen geschehen, die zwischen 16 Tagen (Fall 52) und 93 Tagen (Fall 56) variiert haben. Fall 56 hat indessen während dieser langen Zeit keine Behandlung in einer geschlossenen Anstalt erfahren, sondern ist teilweise ambulatorisch behandelt worden. Die neue Röntgenuntersuchung geschah nicht direkt, um das Resultat der vorhergehenden Behandlung zu kontrollieren, sondern wurde durch die zunehmenden Beschwerden des Patienten indiziert. Sieht man von diesem Falle ab, so beträgt die Durchschnittsdauer der Behandlungszeit bei der letzten Röntgenuntersuchung für diese Fälle ca. 32 Tage.

Die Grösse des Nischenbildes hat vor der Ulcuskur in diesen Fällen variiert zwischen 9×4 mm (F 55), der kleinsten Nische. 20×7 mm (F 54), der breitesten, und 12×13 mm (F 50), der tiefsten Nische.

Eine grössere Tiefe als 8 mm hat nur der obenerwähnte Fall 50 aufgewiesen.

Im Mittel misst die Basis ca. 16 mm und die Tiefe ca. 7,3 mm.

Nach der Kur hat die Nische auf im Mittel ca. $11,1 \times 4$ mm abgenommen.

Die Form der Nische ist in den verschiedenen Fällen gleichfalls verschieden gewesen. Eine Andeutung zu Pilzform vor der Kur findet sich bei den Fällen 49 und 50. In den übrigen Fällen ist die Nische mehr oder weniger rund mit oft verhältnismässig breiter Basis.

Fall 56 bietet den seltenen Befund zweier nahe bei einander gelegener Nischen dar. Bei der Messung ist diese Bildung als eine Nische betrachtet worden.

Die Formveränderungen, welche die Nischen nach der internen Behandlung erfahren haben, sind von etwas verschiedenen Typen. Der Typus, wo die Tiefe des Ulcus am meisten reduziert worden ist, wird von den Fällen 50, 51, 52, 53, 54 vertre-

ten: der Typus, wo die Basis am meisten reduziert worden ist, von den Fällen 49, 55 und 56. Die eigentümliche Doppelnische bei Fall 55 hat bei der späteren Untersuchung ganz ihre Form geändert und zeigt nun das Bild einer niedrigen, pilzförmigen Nische ohne Andeutung einer Spaltung. In Fall 49 ist offenbar eine solche Veränderung eingetreten, dass nur ein schmaler Kanal die tieferen Teile der Nische am Magen verbindet.

Eine *Luftblase* über der Nische ist in keinem der Fälle beobachtet worden.

In den meisten Fällen ist die Nische am Corpus nahe am Angulus gelegen, in Fall 49 liegt sie etwas höher am Corpus hinauf als bei den übrigen, in Fall 54 ist sie im Angulusgebiet selbst gelegen.

Retention in der Ulcusnische ist in keinem dieser Fälle beobachtet worden.

Druckempfindlichkeit über dem Nischenbilde vor der Kur wird in allen Fällen ausser in F 49 angetroffen, wo auch nach der Kur keine Empfindlichkeit vorhanden ist. Nach der Kur besteht die Empfindlichkeit in sämtlichen Fällen ausser in F 54 fort; doch ist sie weniger ausgesprochen als vor der Kur bei den Fällen 51 und 53.

Dauernde Einziehung vor der Kur findet sich in 5 Fällen, davon in einem bei Kompression, in den übrigen Fällen fehlt dieses Symptom.

Nach der Kur besteht die Einziehung in 4 Fällen fort, in einem derselben hat sie jedoch an Grösse abgenommen. Ausserdem hat sich eine dauernde Kontraktion in einem Falle ausgebildet, wo zuvor keine beobachtet worden ist (F 55).

4-Stundenretention findet sich vor der Kur in 6 Fällen. Nach der Kur ist sie in 3 Fällen verschwunden, in 1 Fall ist sie vermindert. In 2 Fällen hat sie an Grösse zugenommen.

Eine *Intermediärschicht* vor der Kur ist in 6 Fällen angegeben; diesbezügliche Angaben fehlen in 2 Fällen. Die Intermediärschicht besteht in diesen 6 Fällen auch nach der Kur fort.

Die Angaben über *Peristaltik* und *Verschiebbarkeit* sind bei diesen Fällen ziemlich fragmentarisch. In einem Falle (F 49) ist die Peristaltik, die vor der Kur normal gewesen, nach derselben etwas verstärkt. Bei Fall 55 ist die Peristaltik vor der Kur etwas verstärkt, nach der Kur tief und langsam.

Verminderte Verschiebbarkeit in der Nischengegend findet

sich bei Fall 53 und — bei einer späteren Untersuchung — bei Fall 54.

Über den subjektiven Zustand unmittelbar nach der Kur liegen für die Fälle 52 und 53 keine Angaben vor. In Fall 52 bestanden indessen wenigstens später nach der Entlassung beträchtliche Beschwerden, Erbrechen, saures Aufstossen und bisweilen Schmerzen. Bei Fall 53 traten einigemal nach ungeeigneten Speisen unbedeutende Schmerzen und vereinzelte Male Erbrechen auf.

Die übrigen Fälle waren sämtlich ausser F 51, der in der ersten Zeit Schmerzen »am Geschwür« hatte, und F 56, der nicht völlig symptomfrei gewesen zu sein scheint, nach der Ulcuskur frei von spontanen Beschwerden. Druckempfindlichkeit bestand jedoch, wie oben erwähnt, in allen Fällen ausser in F 54 fort.

Bei einem Vergleich zwischen diesen Fällen und den günstigen Fällen aus Klinik II scheinen mir weder betreffs des Alters, der oben angeführten anamnestischen und klinischen Daten noch betreffs der röntgenologischen Befunde, mit Ausnahme der eigentümlichen Doppelnische bei Fall 56, andere Variationen sich zu ergeben, als wie sie bei einem gleichartigen, aber verschieden grossen Material zu erwarten sind. Den Tatsachen, die *vor* der Ulcuskur bekannt waren, habe ich somit keine Umstände entnehmen können, die diese Fälle zu einer schlechteren Prognose prädestinierten.

Die Röntgenuntersuchungen sind in demselben Institute (Prof. Dr. G. FÖRSELL) nach den gleichen Prinzipien geschehen, weshalb hierin eine Erklärung für die verschiedenen Resultate nicht gesucht werden kann.

Man kann daher meines Erachtens kaum der Annahme entgegen, dass die Erklärung in Verschiedenheiten der Behandlung liegt.

Die Ulcuskur bei Nischen in Klinik II.

Eine völlig identische Behandlung ist bei diesen Fällen nicht durchgeführt worden. Im Gegenteil ist die Individualisierung ziemlich weit getrieben worden.

In Einzelheiten jeden Fall für sich durchzugehen, würde sich indessen allzu weitläufig gestalten. Ich will mich daher hier mit einer Angabe der Prinzipien, die zur Anwendung

gekommen, und des Schemas, das im grossen und ganzen durchgeführt worden ist, begnügen.

Ausgehend von den grossen Lageveränderungen, die man bei wechselnder Körperstellung röntgenologisch am Magen beobachten kann, und der bekannten Tatsache, dass Nischen oft einem im Verhältnis zum Magen relativ fixierten Organ — besonders Pankreas und Leber — adhären, haben wir dem Stilliegen grosse Bedeutung beigemessen. Um daher soweit wie möglich während der Heilung Traktion am Geschwür zu vermeiden, haben wir die Patienten in absoluter Rückenlage in der Regel mindestens 4 Wochen hindurch gehalten. Wir haben aus diesem Grunde und wegen der Wägevorrichtungen im Krankenhaus auf Wägungen während einer längeren Zeit der Kur verzichten müssen. Bettruhe ist in der Regel wenigstens während 5—6 Wochen eingehalten worden. Die zwangsmässige Rückenlage hat gewöhnlich keine Schwierigkeiten ausser während der ersten Tage der Kur verursacht, wo die Patienten sich über Schmerzen im Rücken, Schwierigkeit, in dieser Stellung zu schlafen, usw. zu beklagen pflegen. Diesen Beschwerden haben wir dadurch entgegengewirkt, dass wir ziemlich systematisch Veronalnatrium in den ersten Nächten verabreichten, wobei die Dispensierung per rectum geschah.

Auch im Hinblick auf die Bedeutung des Pulsionsmoments sind wir in der ersten Zeit mit Sedativa liberal. Wir hoffen sowohl dadurch als vor allem durch die 3—5 Tage lange vollständige Abstinenz per os und die danach äusserst vorsichtige Nutrition den intrastomachalen Druck und die Peristaltik auf einem Minimum zu halten.

Seitdem Breiumschläge nicht mehr zu beschaffen gewesen, haben wir uns mit feuchtwarmen Umschlägen begnügen müssen. Versuche mit warmen Sandbeuteln und Tonumschlägen sind nicht günstig ausgefallen. Die Umschläge bleiben ca. 1 Monat beibehalten. Danach pflegen wir zu Watte überzugehen, die abgelegt wird, wenn der Patient aufsteht, und die danach auf einige Zeit durch eine Leibbinde ersetzt wird.

Für die Flüssigkeitszufuhr ist durch Rektaleingiessungen gesorgt worden. In den Eingiessungen ist, je nachdem die Materialien verfügbar waren, Traubenzucker, der bis hinauf zu 10 % vertragen wurde, Honig 6 % oder NaCl 0,9 % zur Verwendung gekommen. Wir haben mit 400 g 3mal täglich begonnen und danach in dem Masse, wie die Ernährung per

os gesteigert wurde, die Eingiessungen vermindert, jedoch nicht so schnell, dass die gesamte Flüssigkeitszufuhr 1 Liter pro Tag unterstieg; dies besonders, um einer Komplikation durch Thrombose vorzubeugen. Im Hinblick auf diese Komplikation werden die Patienten auch angehalten, fleissig die Lage ihrer Extremitäten zu ändern.

Um soweit wie möglich die noch unangenehmere Komplikation Parotitis zu vermeiden, wird sorgfältige Mundhygiene beobachtet. Eine Parotitis ist auch bei diesen Fällen nicht vorgekommen.

Der Stuhlgang wird durch alle zwei Tage verabreichtes Klistier befördert. Hat das Klistier keinen rechten Erfolg, so habe ich bei den Patienten dahin zu wirken versucht, dass sie nicht allzu sehr ihre Bauchpresse anstrengen. Der Übelstand, der in Form von grossen Ansammlungen von Scybala gegen das Ende der Kur bisweilen aufgetreten ist, wird meines Erachtens mehr als aufgewogen durch den Vorteil, dass zu Beginn der Kur die Bauchpresse nicht allzu sehr in Anspruch genommen wird.

Bei ausgesprochener Gastrosucorrhoe oder Retention wurde nach JACOBÆUS Aspiration vom Magen aus durch eine schmale Sonde (vom Kaliber einer Duodenalsonde) angewandt.

Die Ernährung geschieht gewöhnlich nach folgendem Schema: (Seite 40).

Ausser Sedativa wie oben erwähnt wandten wir recht sparsam medikamentöse Behandlung an. Bei spastischen Zuständen (dauernde Einziehung, Verdacht auf Pylorospasmus) geben wir Papaverin oder, wenn solches, wie das bisweilen der Fall gewesen, nicht zu beschaffen ist, Atropin.

Bei Hyperaziditätsbeschwerden verabreichen wir in erster Linie Atropin.

Während des späteren Teils der Ulcuskur wenden wir — wenn die Blutuntersuchung dies indiziert — Arsenikmedikation in Form von Kakodyl. natricus-Injektionen an.

Nach der Ulcuskur wird den Patienten fortgesetzte Diät vorgeschrieben, und sie werden auch ferner unter Kontrolle gehalten. Ausserdem wird ihnen der Rat erteilt, starke körperliche Anstrengungen zu vermeiden.

Tag der Ulcus-kur.	Per rectum 10 % glycos.	P e r O s:					Sonstige Nahrungsmittel.
		Milch, Sahne Vichy aa. Pro Mahlzeit.	Summa Milch- mischg. Pro Tag.	Eidotter.	Eier, weich gekocht oder Rührei.	Zwieback mit Butter.	
1	400 gm × 3	0	0	0	0	0	0
2	» »	0	0	0	0	0	0
3	» »	0	0	0	0	0	0
4	» »	0	0	0	0	0	0
5	» »	0	0	0	0	0	0
6	» »	30 gm × 7	210 gm	0	0	0	0
7	» »	» »	» »	1	0	0	0
8	» »	45 gm × 7	315 »	1	0	0	0
9	» »	» »	» »	2	0	0	0
10	400 gm × 2	90 gm × 7	630 »	2	0	0	0
11	» »	» »	» »	3	0	0	0
12	400 gm × 1	135 gm × 7	945 »	3	0	0	0
13	» »	» »	» »	4	0	0	0
14	0	180 gm × 7	1260 »	4	0	1	Milchmischg. kann teil- weise durch Mehlsup- pen ersetzt werden.
15	0	» »	» »	5	0	2	
16	0	210 gm × 7	1470 »	5	0	3	
17	0	» »	» »	3	2	4	
18	0	» »	» »	2	3	5	
19	0	» »	» »	1	4	6	{ Kleine aber steigende Mengen von gekocht. Fisch.
20	0	» »	» »	0	5	7	
21	0	» »	» »	0	»	8	
22	0	» »	» »	0	»	9	{ Kalbsfrikadellen, Kar- toffelbrei. Grütze von Tapioca- Maizenamehl etc.
23	0	» »	» »	0	»	10	
24	0	» »	» »	0	»	11	
25	0	» »	» »	0	»	Nach	Belieb.
26	0	» »	» »	0	»		
27	0	» »	» »	0	»		
28	0	» »	» »	0	»		
29	0	300 gm × 5	1500 »	0	»		
30	0	» »	» »	0	»		
etc.	0	» »	» »	0	»		

Die interne Behandlung der Fälle ausserhalb Klinik II. (Gruppe F.)

Bei Fall 49 wurde die Kur im grossen und ganzen nach denselben Prinzipien, wie sie oben als gewöhnlich in Klinik II befolgt angegeben worden ist, durchgeführt, mit der Abänderung jedoch, dass die Stillage bei diesem Falle nicht so streng beobachtet wurde, indem der Patient während der Liegekur wiederholten Wägungen mit dadurch bedingten Lageveränderungen im Bette unterzogen wurde.

Bei den Fällen 50 und 51 scheinen keine Abweichungen von der Behandlungsmethode in Klinik II vorgekommen zu sein, ausser dass die Dauer der Bettruhe nur 28 bzw. 30 Tage betrug.

Bei Fall 52, der betreffs der Katamnese sich am ungünstigsten stellt, mit Schmerzen, häufigem Erbrechen u.s.w. (siehe unten), lässt sich kaum sagen, dass eine eigentliche Ulcuskur durchgeführt worden ist. Bettruhe wurde nur in der Zeit vom 22. II.—5. III. beobachtet. Hungerdiet kam nicht vor. Die Kost war teilweise »o-k«, was ungefähr der üblichen liberalen ambulatorischen Ulcuskost, teilweise noch mehr gemischter, entspricht.

Bei Fall 53 dürfte die Ulcuskur ausser durch ihre Kürze nicht von der gewöhnlichen in Klinik II abgewichen sein; bei Fall 54 dagegen ist sie betreffs der Mengen zugeführter Flüssigkeit liberaler gewesen (Schema nach Petró).

Bei den Fällen 55 und 56 wiederum hat wohl die Ulcuskur in Übereinstimmung mit der in Klinik II gewöhnlich befolgten gestanden.

Sehen wir aus Gründen, die oben angegeben worden sind, von Fall 55 ab, so ergibt sich als Dauer der Behandlungszeit bei der letzten Röntgenuntersuchung für diese Fälle im Mittel eine solche von ca. 32 Tagen.

Bei dem Material in Klinik II hat, wie sich oben gezeigt, nach im Mittel ca. 35,6 (ca. 34,2) Tagen das Nischenbild noch fortbestanden und ist dann später bei diesen 12 (+ 1) Fällen nach im Mittel ca. 48,2 (ca. 47,1) Tagen verschwunden gewesen. Diese Fälle dürften indessen wahrscheinlich etwas schwerer als die Mehrzahl der Fälle in Klinik II gewesen sein; die Zeit nach welcher im ganzen die Nischen in dieser Klinik [32 (+ 2)

Fällen] als verschwunden konstatiert worden sind, ist im Mittel ca. 40,5 (39,9) Tage gewesen.

Wenn auch die Anzahl der Fälle, wie oben bereits betont, zu gering ist, um zu allgemeinen Schlussfolgerungen zu berechtigen, und ausserdem die 12 (+ 1) Fälle wahrscheinlich etwas resistenter gegen Behandlung als die übrigen in Klinik II gewesen sind, so ergibt sich doch aus einem Vergleich zwischen den Zahlen aus den verschiedenen Kliniken unzweifelhaft, dass man mit der Möglichkeit zu rechnen hat, dass zu kurze Behandlung im allgemeinen die Ursache der weit weniger guten Resultate ausserhalb Klinik II u. s. w., verglichen mit denen in Klinik II, gewesen ist.

Dass die kurze Dauer der Behandlung die Ursache des Fortbestehens des Nischenbildes bei den Fällen 55 und 56 sein sollte, ist jedoch offenbar nicht zutreffend. Auf Fall 55, bei dem nach der Ulcuskur nur eine kleine, seichte, zeltförmige Ausbuchtung fortbesteht, und bei dem die Katamnese einen sehr günstigen Verlauf zeigt, komme ich noch im Kapitel über die Deutung vom pathologisch-anatomischen Gesichtspunkt aus zu sprechen. Bei Fall 56 ist es ja möglich, dass die eigentümliche Doppelnische ein prognostisch ungünstiges Moment gebildet hat.

Es ist keineswegs ausgeschlossen, dass die Verschiedenheiten der Behandlung in Klinik II einerseits und ausserhalb Klinik II andererseits in Wirklichkeit grösser gewesen sind, als dem Obigen zu entnehmen ist. So könnte z. B. der Umstand, dass in Klinik II, wo ein sehr grosses Material vorhanden gewesen, in der Regel mehrere Patienten in jedem Krankensaal derselben strengen Ulcuskur unterzogen worden sind, sehr wohl dazu beigetragen haben, dass die Patienten wirklich ordentlich Stillage während der Behandlung beobachtet haben.

Der weitere Verlauf der Fälle aus Klinik II (Gruppe A. ca. $1\frac{1}{2}$ — $1\frac{1}{2}$ jährige Beobachtungszeit.)

Die katamnестischen Nachforschungen geschahen während des Vorsommers 1918. In den meisten Fällen gelang es mir, die betreffenden Patienten persönlich anzutreffen; in einigen Fällen erhielt ich schriftliche Nachrichten. Letzterenfalls wird

dies im folgenden besonders angegeben. Die nachstehenden Resultate wurden erhalten:

F 1, Kirchhofsarbeiter. Keine Magenbeschwerden ausser »etwas Rumpeln« nach ungeeigneten Speisen. Beobachtet Diät. Geht seiner Arbeit nach.

F 2, Giesser. Bis vor drei Wochen völlig symptomfrei. Seit drei Wochen hat Pat. Kohlrüben und Roggenbrot als hauptsächliche Nahrung erhalten. Während dieser Zeit hat er Schmerzen im Epigastrium gefühlt. Keine Magenbeschwerden im übrigen.

F 3, Arbeiter. Völlig symptomfrei auch bei Kasernenessen. Beobachtete Diät 1 Jahr lang, hat dann vorsichtig gemischte Kost gegessen. Geht seiner Arbeit nach.

F 4, Waldarbeiter. Hat einigemal saures Aufstossen und nach grobem Brot und »schwerverdaulichen« Speisen brennende Schmerzen und Erbrechen gehabt. Isst nun wieder Weizenbrot und befindet sich dabei wohl. Besorgt seine Arbeit.

F 5, Ehefrau. »Hat sich die ganze Zeit seit der Entlassung verhältnismässig wohl befunden.« Ist so gut wie symptomfrei, wenn sie Diät beobachtet, jedoch etwas Schmerzen und saures Aufstossen nach ungeeigneten Speisen (Fett, Hering). Pat. hat bisweilen Diarrhöe. Fäzes 7. VII. 18: stinkende, dünne Salbe mit reichlicher Schleimbeimischung. Pat. betont, dass ein wesentlicher Unterschied in ihrem Zustand vorliegt, seitdem sie die Kur durchgemacht hat. Sie besorgt die gewöhnlichen Hausarbeiten, nimmt aber zum Scheuern u. dgl. Hilfe.

F 6, Eisenarbeiter. Völlig symptomfrei. Beobachtet Diät. Geht seiner Arbeit nach.¹⁾

F 7, Näherin, 27. X. 17: Pat. fühlt seit der Entlassung am 4. III. 17 an gewissen Tagen Schmerzen unterhalb des Nabels. Keine Magenbeschwerden. Hat an Gewicht zugenommen. Unregelmässiger Stuhlgang, dann und wann Diarrhöe während einiger Tage. Starker Stuhl drang. Fäzes von weicher, dünner Salben-Wasserkonsistenz. Weber negativ. Röntgenuntersuchung: keine Nische.

Im Vorsommer 1918 berichtet Pat. schriftlich, dass sie ungleichmässigen Stuhlgang von variierender Konsistenz hat, oft Defäkation auf nüchternen Magen. Starke Blähungen mit Unbehagen teilweise rechts unterhalb des Nabels, teilweise im ganzen Bauche. Ausserdem hat sie »etwas« saures Aufstossen, aber nicht Erbrechen. Pat. leidet ferner sehr an Kopfschmerzen, ist abgemagert und kann ihrer gewöhnlichen Arbeit nicht nachgehen. Hat nicht vollständig Diät beobachtet.

F 8, Ehefrau. Pat. gibt schriftlich an, dass sie Schmerzen im Rücken und in der letzten Zeit nach Versuchen »irgendwie etwas mehr« zu essen, saures Aufstossen hat. Erbrechen ist nicht vorgekommen. Pat. fügt hinzu: »Ich bin sonst recht wohl gewesen.

¹⁾ Patient ist später wieder in die Klinik gekommen mit Blutung und Recidiv in Loco.

leide aber an grosser Müdigkeit, besonders seitdem ich nun in der letzten Zeit gegessen habe.» Sie hat ihre gewöhnliche Arbeit besorgt.

F 9, Ehefrau. Befinden in der ersten Zeit, wo sie Diät beobachtete, völlig gut. Sie hat dann Kohlrüben u. dgl. gegessen und da Beschwerden bekommen. Blähungen und Gefühl des Vollseins im Epigastrium sowie Schmerzen rechts in Nabelhöhe. Hauptsächlich Schmerzen bei Hunger und ungeeigneten Speizen. Im übrigen keine Magenbeschwerden. Pat. wurde Röntgenuntersuchung angeraten, erschien aber nicht dazu.

F 10, Feiler. Völlig symptomfrei. Beobachtet Diät. Führt schwere Arbeit aus.

F 11, Apotheker. Völlig symptomfrei. Beobachtet Diät. (Schriftliche Mitteilung.)¹⁾

F 12, Arbeiter (schwere Arbeit). Bisweilen Schmerzen links im Bauch bei schwerer Nachtarbeit. Im übrigen keine Magenbeschwerden ausser einmal Erbrechen und Diarrhöe. Geht seiner Arbeit nach.

F 13, Dienstmädchen. Befinden gut. (Schriftliche Mitteilung.)

F 14, Landwirt, Keine nennenswerten Schmerzen. Etwas Unbehagen im Magen nach Anstrengung. Keine Magenbeschwerden. Hat 7 kg an Gewicht zugenommen. Beobachtet »einigermassen« Diät. Hat (laut Ordination) leichte Arbeiten besorgt.

F 15, Ehefrau. Symptomfrei.

F 16, früh. Schmied. Zustand während einiger Zeit nach der Entlassung besser, danach aber Verschlechterung: Schmerzen, Erbrechen, saures Aufstossen. Will nicht abgemagert haben. Hält nicht vollständig Diät. Besorgt nicht seine gewöhnliche Arbeit. (Schriftliche Mitteilung.)

B 37, Ehefrau. Völlig symptomfrei während der ganzen Zeit seit der Entlassung. Beobachtet jetzt nicht mehr Diät.

F 38, Eisenbahnarbeiter. Völlig symptomfrei ausser unbedeutenden Schmerzen während einiger Tage vor 3 Wochen. Besorgt seine Arbeit. Hat in der letzten Zeit nicht Diät beobachtet. Keine Empfindlichkeit im Epigastrium.

Die katamnesticen Nachforschungen ergeben Resultate, die gut mit den röntgenologischen Befunden betreffs der Ulcusnischen übereinstimmen. Sämtliche Patienten, bei denen die betreffende Ulcusnische nach der Ulcuskur verschwunden ist, haben ausser F 7²⁾ und eventuell F 9 im grossen und ganzen eine günstige Katamnese. Bei Fall 7 kann es, wie aus den Symptomen hervorgeht, fraglich erscheinen, ob nicht die Darm-

¹⁾ Pat. Jan. 1919 wieder in die Klinik wegen Magenbeschwerden aufgenommen: Seit einem Monate unbestimmte Schmerzen im Epigastrium. Laut der Röntgenuntersuchung wahrscheinlich ein neues Ulcus Ventriculi an der Curv. min. mehr cardial als das vorherige. (Spasmus, lokale Druckempfindlichkeit). An der Stelle des alten Ulcus keine Druckempfindlichkeit, keine Nische, unebene Kontur.

²⁾ und F 6 (Not. Seite 43) und F 11 (Not. s. o.).

krankheit der Patientin den Anlass der Beschwerden bildet; bei Fall 9 sind die Symptome mehr unbestimmt, doch deutlich leichter als vor der Kur.

Der Patient, bei dem die Ulcusnische bei der Entlassung fortbestand (F 16), zeigte auch nach der Kur beträchtliche Beschwerden.

Zu betonen ist, dass unter den obigen Patienten mit sehr gutem Allgemeinzustand mehrere sich befinden, die schwere körperliche Arbeit verrichten.

Sehr gewöhnlich ist es, dass die betreffenden Patienten angeben, sie hätten beobachtet, wie ihr Zustand davon abhängig gewesen sei, ob sie Diät einhielten oder nicht.

Die zur Zeit dieser Untersuchung herrschenden sehr schwierigen Lebensmittelverhältnisse sind besonders hervorzuheben. Die Schwierigkeit, eine genaue Diät durchzuführen, hat infolgedessen weit das überstiegen, was sonst im grösseren Teile von Schweden in dieser Hinsicht der Fall zu sein pflegt.

Der weitere Verlauf der Fälle aus Klinik I des Seraphimerlazarets, dem Mariakrankenhaus und der Privatklinik Dr.

OLIN's.

[Gruppe F; ca. $\frac{1}{2}$ — $1\frac{1}{2}$ jährige Beobachtungszeit (ausser Fall 56).]

F 49, Ehefrau. Pat. war nach der Entlassung aus dem Krankenhaus völlig symptomfrei bis Oktober 1917, wo sie aufhörte Diät zu beobachten, Kohlrüben u. dgl. zu essen begann. Seit dieser Zeit vermehrte Beschwerden: »Reissen und Schneiden« im Epigastrium sowie auch starke Schmerzen. Ausserdem stellte sich saures Aufstossen ein, aber kein Erbrechen. Pat. begann dann wieder Diät zu beobachten, und der Zustand besserte sich, so dass sie, wie sie angibt, jetzt nur unbedeutende Schmerzen und kein saures Aufstossen hat. Sie besorgt den Haushalt mit Ausnahme der grössten Arbeiten.

F 50, Tischler. Wie erwähnt, wurde an diesem Patienten ungeachtet des guten subjektiven Befindens wegen Verdachts auf Krebs Operation vorgenommen. Bei dieser wurde nur eine Verdickung in der Curvatura minor konstatiert. Gastroenterostomie. Nach der Operation traten bald Symptome schwerer Motilitätsstörung auf, weshalb erneute Operation vorgenommen wurde. Bei derselben wurde eine dicke Adhärenz festgestellt, die die abführende Darmschlinge abschnürte. Die Gastroenterostomieöffnung wurde geschlossen und Enteroanastomose (termino-terminal) angelegt. Pat. wurde als geheilt entlassen und ist seitdem völlig symptomfrei gewesen mit Ausnahme von Übelkeit einmal nach frischem Roggenbrot. Er besorgt ohne die geringste Schwierigkeit seine gewöhnliche Arbeit.

F 51, Bankbote. Laut schriftlicher Mitteilung hatte Pat. in der ersten Zeit Schmerzen »an Geschwür«, der Zustand hat sich dann successiv gebessert, und gegenwärtig ist der Gesundheitszustand sehr gut. Pat. verrichtet seine gewöhnliche Arbeit. Er hat 5—6 mal saures Aufstossen, aber kein Erbrechen gehabt.

F 52, Landwirt. Laut schriftlicher Mitteilung hat Pat. nach der Entlassung bisweilen Schmerzen »im Magen in der linken Seite«, oft Erbrechen und sehr saures Aufstossen gehabt. Hat jedoch teilweise seine gewöhnliche Arbeit besorgen können.

F 53, Ehefrau. Pat. hat einigemal unbedeutende Schmerzen und zu vereinzelt Malen Erbrechen gehabt. Die Beschwerden treten nach ungeeigneten Speisen auf. Sie verrichtet ihre gewöhnliche Arbeit im Hause.

F 54, Arbeiter. Pat. beobachtete ca. 1 Monat lang Diät und fühlte sich da gesund; hat dann begonnen, Speisen ohne Wahl (Kohlrüben, Fleisch usw.) zu essen und hat wieder seine Beschwerden, Erbrechen und Schmerzen, bekommen. Im Juni liess er sich ins Krankenhaus (Klinik II) aufnehmen, trotzdem er in der letzten Zeit nach Diät sich bedeutend wohler gefühlt hatte. Bei der Röntgenuntersuchung 26. VII. (ca. $\frac{1}{2}$ Jahr nach der früheren Untersuchung) zeigte es sich, dass die Uleusnische noch vorhanden war. Sie war bei dieser Gelegenheit etwas grösser als nach der vorhergehenden Uleuskur, jedoch etwas kleiner als vor derselben. Pat. wurde einer erneuten Uleuskur unterzogen. Noch nach ca. 50-tägiger Behandlung ist jedoch ein seichter Nischenrest zu sehen. Das subjektive Befinden des Pat. wurde indessen gut, und die Druckempfindlichkeit verschwand. Ausserdem trat Verbesserung der Motilität ein. Ausser dem Magenulcus besteht der Röntgenuntersuchung gemäss Verdacht auf Uleus duodeni.

F 55, Ehefrau. Die Beobachtungszeit für diese Patientin hat anfangs nur ca. 3 Monate betragen, während welcher Zeit sie, laut schriftlicher Mitteilung, fortdauernd Magenbeschwerden gehabt hat, wenn auch diese nach Beendigung der eigentlichen Uleuskur leicht gewesen sind. Sie ist später symptomfrei geworden.

F 50 und 55 zeigen eine sehr günstige Katamnese. Auch bei Fall 51 trat, obwohl erst allmählich, guter Gesundheitszustand ein.

Recht günstigen Verlauf zeigen auch die Fälle 49 und 53.

Ungünstige Katamnese mit fortbestehenden Beschwerden weisen die Fälle 52, 54 und 56 auf.

Aus diesen Fällen geht demnach hervor, dass Fortbestand einer verkleinerten Uleusnische nach Uleuskur nicht ausschliesst, dass die betreffenden Patienten auf einige Zeit hin sich subjektiv wohl befinden können. Bei Fall 50 und Fall 55 trat während der fortgesetzten ambulatorischen Behandlung sogar Besserung und

schliesslich subjektive Symptombefreiheit ein. Im grossen und ganzen sind indessen auch betreffs der Katamnese, wie oben erwähnt, diese Fälle weniger günstig als die Fälle in Klinik II.

Nach diesen Resultaten scheint mir die Vermutung nahezu liegen, dass eine nicht geringe Anzahl Patienten mit akut blutendem Ulcus, falls sie zur Zeit der Blutung röntgenologisch untersucht würden, Nischensymptome darbieten würden.

Wird ein Patient während der Rekonvaleszenz nach einer grossen Ulcusblutung röntgenuntersucht (z. B. 6—7 Wochen nach der Blutung), und wird hierbei keine Nische angetroffen, so dürfte man gewöhnlich annehmen, dass auch während der Zeit der Blutung keine Nische vorhanden gewesen ist. Man hat sich ja im allgemeinen daran gewöhnt, anzunehmen, dass Nischen nicht nach interner Behandlung verschwinden könnten.

Da man nunmehr indessen weiss, dass Nischenbilder oft nach interner Behandlung verschwinden, ist diese Frage unzweifelhaft in eine andere Lage gekommen.

Vielleicht sind Ulcusnischen weit gewöhnlicher, als man es bisher geglaubt hat.

Röntgenologische und pathologisch-anatomische Bemerkungen.

Die Frage nach der diagnostischen Bedeutung einer Gasblase in einer Ulcusnische ist recht umstritten gewesen. STIERLIN äussert sich 1916 folgendermassen gegen die Auffassung von der differentialdiagnostischen Bedeutung der Gasblase für Penetration: »— — — haben wir schon wiederholt ein penetrierendes Ulcus ohne Luftblase gesehen. Man kann also sagen: Das Vorhandensein der Luftblase beweist Penetration (HAUDEK), ihr Fehlen ist kein Beweis dagegen.»

Da die Frage nicht zum wenigsten für die vorliegende Arbeit ihr Interesse hat, so habe ich es für angezeigt erachtet, einen Fall aus dem hiesigen Röntgeninstitut zu beschreiben, welcher zeigt, dass eine Gasblase in einem intramuralen Geschwür vorkommen kann.

Der Fall (Nr. 57) betrifft einen Mann mit seit 7 Jahren bestehenden periodischen Uleusbeschwerden.

Das Röntgengutachten vom 18. XII. 16 lautete:

Der Quermagen erschien stark nach dem Längsmagen hin emporgezogen, der an der Curvatura minor, ungefähr an der Mitte des Corpus, eine Nischenbildung auf zwei Platten zeigt, auf der in stehender Stellung aufgenommenen mit Gasblase darüber, auf der in Bauchlage aufgenommenen zu gut Haselnussgrösse ausgefüllt von einer gut $\frac{1}{2}$ em breiten Kommunikation an der Curvatura minor. Der Endteil des Canalis war niemals ausgefüllt; bei ein paar Gelegenheiten in Bauchlage sah man einen kleinen Teil der Mahlzeit rasch in einem kleinen Streifen durch dieses Gebiet in das Duodenum hinein passieren; eine Defektbildung, mit unebenen Konturen, war jedoch nicht zu sehen. Druckempfindlichkeit im Magenwinkel. Grosse Intermediärschicht. Peristaltik wechselnd, im allgemeinen nicht verstärkt. Verminderte Verschiebbarkeit des Quermagens gegen den Pylorus. Grosse Retention nach 4 Stdn.

Es liegt hier ein perforierendes Ulcus, entsprechend der Nischenbildung, an der Curvatura minor sowie ein Hindernis für die Entleerung durch den Pylorus wahrscheinlich infolge von Adhärenzbildung vor. (FORSELL, STRÖM.)

Bei Operation (Dr. RIETZ), die einige Tage später vorgenommen wurde, konstatierte man ein intramurales Ulcus (Magen nicht mit der Leber verlötet) sowie eine Emporziehung des Canalis zum Corpus durch Adhärenzen.

Aus dem Röntgenbilde Fig. 57 geht hervor, dass die Form der Nische einem in der Curvatura minor am Corpus nahe am Angulus gelegenen Ulcus, bei dem der orale Rand unterminiert ist, entsprechen muss. Diese Lokalisation der Unterminierung begünstigt offenbar das Zurückbleiben von Gas in der Nische in stehender Stellung. Das Symptom scheint mir keineswegs erstaunlich. Schon 1916, als STIERLIN's Arbeit erschien, war es bekannt, dass deutlich gestielte Nische bei nicht penetrierendem Ulcus vorkommen könne. Bei einer gestielten Nische hat man meines Erachtens a priori zu erwarten, dass einmal eine Gasblase wird vorkommen können, obwohl natürlich der Fund gewöhnlicher sein muss, wo es sich um tiefe, penetrierende Geschwüre mit mehr ausgesprochener Pilzform der Kavität handelt.

Ein ähnlicher Fall ist 1917 von SCHLESINGER beschrieben worden. Bei seinem Falle ist es offenbar die Lokalisation des Ulcus auf der Curvatura-minor-Seite des Quermagens, die die Gasretention in der Nische begünstigt.

Fall 58 habe ich mit aufgenommen, um u. a. zu zeigen, dass

die auf der Röntgenplatte sichtbare Nische einem grösseren Gebiet als dem Schleimhautdefekt selbst entsprechen kann.

Der Fall betraf eine 39-jährige Frau mit ca. 20-jährigen Uleusbeschwerden.

Das Röntgengutachten vom 27. VI. 18 einige Tage vor der Operation lautete:

»Magen mit tiefer dauernder Einziehung an der Curvatura major im Sinusteil, vermutlich nicht nur spastisch, sondern teilweise organisch bedingt. Gerade gegenüber an der Curvatura minor eine bohnen-grosse, etwas unregelmässige Nische, relativ fixiert im Verhältnis zum Magen im übrigen. Rasche Entleerung, keine Bulbusdeformität, keine ausgesprochene Druckempfindlichkeit über der Nische oder dem sonstigen Magen und Duodenum. Kleine Retention nach 4 Stdn., vorzugsweise in der Nische. (ÅKERLUND.)

Nischenbild 15—16 × 10 m. m.

Operationsbericht (Dr. med. KEY) vom 5. VII.: »Schnitt in der Mittellinie im Epigastrium. 3—4 Fingerbreit vom Pylorus an der Curvatura minor ein kallöses Ulcus mit ziemlich dicken Rändern, das eine ziemlich starke Schrumpfung der Curvatura minor und starke Verdickung und Schrumpfung des Omentum minus bewirkt hatte. Das Geschwür selbst nahm die Spitze des kleinen Fingers auf. Magen unbedeutend erweitert. Pylorus normal. Weite Quersektion des Magens mit Zusammennähen in 3 Reihen.»

Das Operationspräparat, das mir zur Verfügung gestellt wurde, und das ich sogleich in unfixiertem Zustande untersuchte, zeigte folgendes.

Der eigentliche Ulcuskrater ist rund, misst 0.6 cm im Durchmesser, von der Stelle aus gerechnet, wo makroskopisch kein Zweifel darüber herrscht, dass Schleimhaut noch vorhanden ist. Nach innen zu von diesem Gebiet sieht man eine ihrer Ausdehnung nach etwas unregelmässige Zone, ca. 1 mm breit, bei der nicht mit Sicherheit entschieden werden kann, ob Schleimhaut noch vorhanden ist. Nach aussen von dem Substanzdefekt in der Schleimhaut findet sich eine ca. 13 mm im Durchmesser haltende Partie, die unter das Niveau der übrigen Magenwand herabgesenkt ist, mit nach dem Ulcuskrater zu abfallender Oberfläche.

Der eigentliche Ulcuskrater (innerhalb des Substanzdefektes in der Schleimhaut) ist in zwei voneinander getrennte Vertiefungen geteilt, eine, cardiale tiefere und eine pylorale ca. 1 mm seichtere. Der Boden in der cardialen Vertiefung fühlt sich bei Palpation weniger nachgiebig an als der in der pyloralen Vertiefung.

Das Gewebe ist im ganzen sehr plastisch, so dass ein einziges exaktes Mass der Tiefe der Nische schwer zu erhalten ist.

Bei ausgebreitetem Präparat mit auf das Präparat in der Längsrichtung der Curvatura minor gelegtem Lineal erhält man bei Messung ohne Druck ca. 5 mm Tiefe in der cardialen und ca. 3—4 mm Tiefe in der pyloralen Tasche. Bei Druck lässt sich ohne Schwierigkeit eine Verschiebung um ein paar Millimeter mit dadurch

bedingter Änderung der Masse erhalten, und besonders leicht geht die Verschiebung in der pyloralen Vertiefung vor sich.

Natürlich kann das Nischenbild (die schärfste Platte ist in Fig. 57 wiedergegeben) in seiner Gesamtheit nicht dem Schleimhautdefekt entsprechen, was aus folgenden Messungen und Berechnungen hervorgeht.

Der Schleimhautdefekt misst an dem frischen, unfixierten Präparat höchstens 6 mm im Durchmesser, während das Nischenbild auf der schärfsten Platte an der Basis 15—16 mm misst.

Der Abstand von der Antikathode zum vorderen Rande der Rückenstütze der Patientin beträgt 38 cm. Die Patientin, die eine magere Frau war, dürfte mit Sicherheit weniger als 25 cm von Bauch zu Rücken in Nabelhöhe gemessen haben. Da die Platte beim Photographieren gegen den Bauch der Patientin gedrückt fixiert wird, muss der Ulcuskrazer sich innerhalb eines Abstandes von höchstens 25 cm von der Platte befinden (in Wirklichkeit ist der Abstand offenbar wesentlich geringer).

Rechne ich nun mit einem Abstände Ulcusnische zur Platte von 25 cm und lasse ich den Abstand von der Rückenstütze, der durch die physiologische Lordose der Patientin bedingt wird, unberücksichtigt, so verhält sich die Grösse des auf der Platte sichtbaren Nischenbildes zu der des mit Kontrastmahlzeit ausgefüllten Ulcuskrazer (soweit dieser sich als Silhouette darstellt) wie $38 + 25 : 38 = 1,65 \dots : 1$.

Auch bei Wahl des sicherlich beiweitem zu grossen Abstandes 25 cm. von Ulcusnische zur Platte und unter Absehen von dem durch die Lendenlordose bedingten Abstände zwischen Rückenstütze und Rücken, was alles daraufhin wirkt, die Differenz zwischen dem Ulcuskrazer und dem Nischenbilde möglichst gross zu gestalten, erhalte ich einen Unterschied, der so wesentlich 6 mm—15—16 mm untersteigt, dass ich es für ausgeschlossen erachte, dass das ganze Nischenbild durch den Schleimhautdefekt bedingt sein könnte. So plastisch ist sicherlich nicht die Magenwand, dass dies möglich wäre.

In Wirklichkeit dürfte die wahrscheinliche Proportion zwischen der Grösse des Nischenbildes und der des Ulcuskrazer bei einer mageren Frau ca. 1,1 : 1 sein.

Es dürfte sich sicherlich so verhalten, dass die Spitze des

Nischenbildes dem wirklichen Ulcuskrazer entspricht. Sie misst auf der Platte ca. 8 mm (Basis) gegen 6 mm im Durchmesser am Präparat. Der basale Teil des Nischenbildes dagegen dürfte zweifellos dem schleimhautbedeckten, aber nach dem Ulcuskrazer zu abfallenden Teil der Umgebung des Ulcus entsprechen. M. a. W., *eine röntgenologische Ulcusnische kann teilweise durch deformierte aber nicht ulzerierte Magenwand bedingt sein*. Übereinstimmende Beobachtungen habe ich später Gelegenheit gehabt, an pathologisch-anatomisch obwohl nicht röntgenologisch verifiziertem Material zu machen.

Dass zur Vermehrung der Tiefe der Nische Dehnung (Traktion und Pulsion) beigetragen hat, erscheint gleichfalls wahrscheinlich, indem das an dem Präparat ohne Dehnung erhaltene Mass der Tiefe der Nische (max. ca. 5 mm) wesentlich die am Nischenbilde bei Messung erhaltene Tiefe (10 mm) untersteigt. Andererseits kann natürlich nicht ausgeschlossen werden, dass in vivo die Muskulatur in der Umgebung des Ulcus sich so kontrahiert, hat, dass die Nische scheinbar eine grössere Tiefe als die »wirkliche« erhalten hat.

Von meinem Material im übrigen habe ich pathologisch-anatomische Präparate in 2 Fällen (F 15 und F 17).

Bei Fall 15 bot das Präparat makroskopisch wenig Bemerkenswertes dar. Der Ulcuskrazer, der in einem festen, obwohl wenig umfangreichen kallösen Gewebe gelegen war, schien der Typus einer stabilen »Nische« zu sein; die kleinen Dimensionen erschwerten Messungen. Soweit mittelst Augenmasses entschieden werden konnte, entsprach die Grösse des Kraters gut dem, was den Röntgenplatten nach zu erwarten war.

Bei Fall 17, der eine vorgeschrittene Leberzirrhose hatte und infolge Blutung tödlich verlief, spritzte ich einige Minuten nach dem Tode Formalin in den Magen ein. Bei der Sektion nahm ich einen Gipsabguss von dem Ulcus. Das Ulcus war an der Curvatura minor im Angulusgebiet gelegen mit etwas grösserer Ausdehnung auf der Hinter- als auf der Vorderseite des Magens. Die grösste Länge (ca 45 mm) war in situ schräg von vorn-links nach hinten rechts. Senkrecht zu dieser Richtung betrug die Breite ca. 28 mm. Die grösste Tiefe des Geschwürs fand sich auf der etwas unterminierten pyloralen Seite (6 mm). Von hier aus stieg der Geschwürs-

grund sukzessiv in oraler Richtung zum Niveau der Schleimhaut an.

Auffallend bei einem Vergleich zwischen dem Gipsabguss und der Röntgenphotographie ist die verschiedene Form der Nischen. An dem Gipsabguss erscheint der Geschwürsgrund plan obwohl abfallend, während er auf der Röntgenplatte in liegender Stellung rund erscheint. Leider sind wegen der Korpulenz des Patienten die Platten wenig scharf.

Nischenbild ca. 15×8 mm. Möglicherweise handelt es sich hier um Substanzdefekt + Pulsion (oder event. Traktion).

Dass die Resultate, die in zahlreichen günstigen Fällen erzielt worden sind, das Urteil klinische Heilung rechtfertigen dürften, scheint mir ohne weiteres klar.

Wie die Veränderungen pathologisch-anatomisch aufzufassen sind, ist dagegen noch nicht möglich, mit Sicherheit zu entscheiden. Dass es sich nur um eine Ansfüllung der Nische mit akzidentellem, nicht kontrastgebendem Inhalt handeln sollte, halte ich auf Grund der übereinstimmenden Resultate der bei mehreren Fällen wiederholten Untersuchungen für ausgeschlossen. Desgleichen bürgt das Verfahren bei den von speziell ausgebildeten Röntgenologen nach denselben Prinzipien vorgenommenen Untersuchungen dafür, dass die Erklärung für das Verschwinden der Nischenbilder nicht auf technischen Variationen oder einem Übersehen beruht. Bei jeder erneuten Röntgenuntersuchung werden die vorhergehenden Untersuchungsergebnisse herangezogen und geprüft. Die Aufmerksamkeit ist daher bei den wiederholten Untersuchungen schon von Anfang an auf die Stelle des vorherigen Nischenbildes besonders gerichtet. Eine andere Erklärung, die sich denken liesse, wäre die, dass in den betreffenden hier als Ulcusnischen aufgeführten Figuren zufällige Fehlerquellen irgendwelcher Art zum Ausdruck kämen, die später nicht hervorgetreten wären. Ausser dem systematischen Verfahren bei den Röntgenuntersuchungen und der Autorität der betreffenden Röntgenologen sprechen bei mehreren Fällen wiederholte bestätigende Untersuchungen und bei den meisten Fällen die übrigen klinischen Symptome dafür, dass es sich wirklich um Ulcusnischen bei den oben als sicher bezeichneten Fällen handelt. Die strittigen Fälle

habe ich gesondert (Gruppe C und teilweise Gruppe E) behandelt. Meines Erachtens *lassen sich diese Resultate nicht plausibel erklären ohne die Annahme pathologisch-anatomischer Veränderungen der betreffenden Ulcera*. Ob die Verkleinerung der Ulcusbilder, die beobachtet worden ist, durch eine Granulationsbildung nach dem Innern der Geschwürshöhle zu, eine Schrumpfung des Ganzen oder eine Reposition und Induration eines ausgebuchteten Geschwürsgrundes oder durch gleichzeitiges Wirken dieser Momente bedingt ist, ist nicht ohne weiteres ersichtlich. Dafür, dass das letztangeführte Moment wohl von Bedeutung gewesen ist, spricht die bei einer dem Obigen gemäss recht grossen Anzahl Fälle konstatierte hauptsächlichliche Verkleinerung der Tiefe der Nische bei der ersten Röntgenuntersuchung im Laufe der internen Behandlung.

Was in diesem Zusammenhange ein besonderes Interesse hat, ist das Verhalten der Schleimhaut. HAMBURGER (siehe die Einleitung), der Resultate veröffentlicht, die mit meinen 1917 mitgeteilten Fällen übereinstimmen, scheint der Ansicht zu sein, dass man beim Verschwinden der Ulcusnischen mit dem Fortbestande eines narbigen, nicht epithelbekleideten Gewebes zu rechnen hat.

Eine derartige Bildung kann selbstverständlich nicht als ein geheiltes Geschwür betrachtet werden. Um von Heilung in pathologisch-anatomischem Sinne sprechen zu dürfen, bedarf es natürlich eines Schleimhautüberzuges oder einer Epithel-lage.

Eine Möglichkeit, die nicht generell ausgeschlossen werden kann, ist die, dass in Übereinstimmung mit HAUDEKS und MATHIEUS Ansichten die Ursache der Variation und des Verschwindens der Nischen in verschiedenen Kontraktionszuständen der Magenmuskulatur in der Umgebung des Ulcus zu suchen ist. HAUDEK schreibt: »Das Zustandekommen zweier tiefer Buchten, welche ein grosses Baryumdepot und eine grosse Gasblase bergen, bedarf daher eine Aufklärung. Ich erblicke dieselbe in einer spastischen Kontraktion der das Geschwür umgebenden Muscularis propria.« — — »Auch die den Chirurgen auffallende Erscheinung, dass winzige Ulcuskrater durch linsengrosse Baryumdepots in Nischen bei der Röntgenuntersuchung erkannt werden, rührt daher, dass der Spasmus in dem regionären Segment der Magenmuskulatur eine Bucht um

den Ulcuskrazer geschaffen hat, welcher bei der Operation infolge der Narkose nicht besteht.»

Offenbar eignet sich diese Erklärung nicht für die Nischen, bei denen dem Obigen gemäss die Abnahme der Grösse betreffs der Basis relativ an stärksten ausgesprochen ist. Auch bei den übrigen Fällen scheint mir das Fehlen von sonstigen klinischen Symptomen am ehesten dafür zu sprechen, dass eine anatomische Heilung eingetreten ist. Andererseits zeigt das nicht ganz ungewöhnliche Vorkommen von Fällen mit Ulcusnische, aber ohne klinische Symptome, dass bestimmte Schlussfolgerungen in dieser Richtung unberechtigt sind.

Alles in allem genommen, sind weitere pathologisch-anatomische Erfahrungen auf diesem schwierigen Gebiet sehr erwünscht.

Solange nicht pathologisch-anatomische Beobachtungen vorliegen, welche HAUDEKS Darstellung oder HAMBURGERS Annahme narbiger (nicht epithelbekleideter?) Reste nach Ulcusnischen bestätigen, scheint es mir, dass man sich die Erklärung für das Verschwinden der Ulcusnischen zunächst in Prozessen zu denken hat, die von ROKITSANSKY u. a. bei Heilung von Ulcus beschrieben worden sind; m. a. W., ich erachte es für das Wahrscheinlichste, obwohl noch nicht für erwiesen, dass eine pathologisch-anatomische Heilung bei den klinisch »geheilten« Fällen eingetreten ist.

Die Unebenheit der Kontur, die dem Obigen gemäss in einigen Fällen fortbestanden hat, lässt sich offenbar sowohl als durch eine unvollständige Heilung wie durch eine Deformierung epithelbekleideter Magenwand in Übereinstimmung mit meinen Beobachtungen bei Fall 58 bedingt denken.

An eine unvollständige Heilung mit noch fortbestehendem Epitheldefekt hat man in erster Linie bei den wenigen Fällen zu denken, wo in die Konturnebenheit eine Ausbuchtung des Magenschattens eingeht. Bei den Fällen mit mehr unregelmässiger Konturnebenheit, dünneren Flecken im Magenschatten an der Stelle der Ulcusnische asw., dürfte meines Erachtens in erster Linie durch Schrumpfung der Wand oder Adhärenzbildung bedingte Deformierung in Betracht zu ziehen sein.

Dass man indessen auch bei einer Ausbuchtung des Magenschattens an der Stelle der alten Nische nicht fortbestehende

Ulzerationen anzunehmen braucht, scheint mir aus Fall 58 hervorzugehen.

Der hier bei einem noch nicht geheilten Ulcus konstatierte zentripetale Abfall einer mukosabekleideten Magenwand scheint mir ebensowohl bei dem geheilten Ulcus denkbar zu sein. In pathologisch-anatomischen Lehrbüchern wird auch auf das Vorkommen eingezogener Narben hingewiesen, wo bei Ulcus ventriculi die Muscularis tief zerstört gewesen ist.

Dass diese Patienten mit klinisch »geheilten« und, wie mir zurzeit als das Warscheinlichtse erscheint, auch pathologisch-anatomisch »geheilten« Ulcera einen ebenso gesunden und widerstandsfähigen Magen wie »normale« Menschen haben sollten, halte ich nicht für glaublich. Im Gegenteil dürfte in Übereinstimmung mit HAMBURGERS Ansicht ein Locus minoris resistentiae am Orte des alten Ulcus vorliegen, wozu ausserdem vielleicht eine konstitutionelle Anlage für Ulcus bei den meisten dieser Patienten besteht.

Es liegt Anlass vor, hierauf bei der fortgesetzten Therapie Rücksicht zu nehmen.

Dass eine um ein wenig länger dauernde Ulcuskur ein so wesentlich besseres therapeutisches Resultat haben kann, wie es aus einem Vergleich zwischen den Fällen in Klinik II und den übrigen Fällen hervorgeht, scheint mir von pathologisch-anatomischem Gesichtspunkt aus sehr wohl erklärlich.

ROKITANSKY schreibt über die Umwandlung tieferer Magengeschwüre:

»Tiefer in die Fleischhaut des Magens und durch sie hindurchgreifende Geschwüre heilen, nachdem sich der Muskularrand des Geschwürs unter den Schleimhautrand zurückgezogen hat, dadurch, dass das subseröse Zellgewebe mit dem Peritoneum schrumpft und die auf der Geschwürsbasis eben bloß aus ihnen bestehende Magenwand zu einer Duplikatur hereingeknickt wird, wodurch die Schleimhautränder an einander gezogen werden und sich endlich an einander löten.«

Wenn nun die Momente, die während einer Ulcuskur die Heilung begünstigen, aufhören, bevor »die Schleimhautränder an einander gezogen werden«, oder bevor eine Epithelisierung eingetreten ist, so ist es ohne weiteres klar, dass man bezüglich des Wesentlichen bei der Heilung nicht das Ziel erreicht hat. Es ist wahrscheinlich, dass eine geringe Zeitdifferenz hierbei das Resultat entscheiden kann. Andererseits berech-

tigen selbstverständlich die Beobachtungen keineswegs dazu, die Möglichkeit zu bestreiten, dass eine Heilung auch bei ambulatorischer Behandlung fortgehen kann. Im Gegenteil sprechen die Erfahrungen bei Fall 11 und Fall 51 in dieser Richtung.

Will man sich indessen auf der sicheren Seite bei Durchführung einer Ulcuskur bei *Ulcus profundum* halten, und ist Röntgenuntersuchung zur Kontrolle nicht zugänglich, so darf man meines Erachtens nicht zögern, langdauernde Liege- und Hungerkur anzuwenden.

Übersicht über die Hauptergebnisse.

Gemäss den Erfahrungen in Klinik II des Seraphimerlazarets hat sich abweichend von dem, was zuvor allgemein angenommen worden ist, *Ulcus ventriculi* mit röntgenologischer Nische betreffs der unmittelbaren Resultate als ein sehr dankbares Objekt für interne Behandlung erwiesen. Bei 36 intern behandelten sicheren und 2 wahrscheinlichen Fällen ist das Nischenbild nach der Ulcuskur in 32 sicheren und in den 2 wahrscheinlichen Fällen verschwunden. Ein Fall verlief infolge Blutung tödlich. Dieser Patient litt indessen an gleichzeitiger Leberzirrhose mit starker Atrophie. In den übrigen 3 Fällen trat nach der Ulcuskur eine deutliche Verkleinerung der Ulcuspniche ein. Das Verschwinden der Nischenbilder ist von subjektiver Symptombefreiheit begleitet gewesen und im ganzen parallel mit den übrigen beobachteten klinischen Ulcussymptomen gegangen.

In 12 Fällen ist während der Ulcuskur eine Verkleinerung der Ulcuspniche beobachtet worden, bevor sie schliesslich verschwunden ist.

Auch während der auf die Ulcuskur nächstfolgenden Zeit haben die Patienten in Klinik II, soweit die Resultate $1\frac{1}{2}$ — $1\frac{1}{2}$ jähriger Beobachtungszeit es zeigen, im ganzen einen günstigen Verlauf dargeboten. Sämtliche sicheren und wahrscheinlichen Fälle, die vor dem 1. Jan. 1918 intern behandelt worden sind (18 Fälle), sind katamnestisch verfolgt worden. Unter den symptomfreien befinden sich mehrere körperlich arbeitende Männer.

Die Resultate interner Behandlung an einigen anderen Kran-

kenhäusern sind im grossen und ganzen weit weniger günstig gewesen. Eine schwerere Beschaffenheit dieses Materials vor der Ulcuskur im Vergleich mit dem Material in Klinik II hat bei genauerer Prüfung der Fälle nicht nachgewiesen werden können. Dagegen liegen Gründe vor, den hauptsächlichsten Anlass in zu kurzdauernder Behandlung bei den meisten dieser Fälle zu suchen.

Die pathologisch-anatomische Untersuchung hat Anhalt dafür ergeben, dass die übliche Auffassung von der einheitlichen anatomischen Unterlage der Ulcusnische nicht aufrechterhalten werden kann. Auch ist nachgewiesen worden, dass dem Vorhandensein einer Gasblase in der Nische an und für sich keine entscheidende Bedeutung als Penetrationssymptom beigemessen werden kann.

Schliesslich soll hervorgehoben werden, dass, wie ausserordentlich ermutigend die bis jetzt erhaltenen unmittelbaren therapeutischen Resultate auch sind, zu einem endgültigen Urteil über die Operationsindikationen bei diesen Ulcera eine längere Beobachtungszeit nötig ist als die bisher vorliegende.

Die ausgesprochene Tendenz zur Recidivierung die bei den meisten Ulcuspatienten vorhanden ist, und die oft auch bei den operativ behandelten hervortritt, dürfte doch kaum immer überwunden werden können auch nicht mit rigoröser diätetischer Behandlung.

Abkürzungen und Erklärung der Tabellen.

Folgende Abkürzungen und Bezeichnungen sind angewandt worden:

c. bedeutet circa.

F » vor einer Zahl den betr. Fall in der Kasuistik.

J » Jahr.

M » Monat.

o. B. » ohne Besonderheiten.

T » Tag.

W » Woche.

Weber bedeutet WEBERS Guajakreaktion.

<	»	vermindert		betreffend Peristaltik und Ver-
>	»	vermehrt		schiebbarkeit.

In der Spalte »Alter» angegebene Zahlen bedeuten Jahre.

Das Zeichen + bedeutet, dass ein gewisses Symptom (z. B. Erbrechen, Nüchternmenge) vorhanden ist. 0 bedeutet, das betr. Symptom fehlt.

Gleichzeitiges 0 und + bedeutet, dass das betr. Symptom an den angrenzenden Tagen vorgelegen und gefehlt hat.

Die in der Spalte »Nachbehandlung» angegebene Zeit bezieht sich auf die betr. in derselben Reihe stehende Röntgenuntersuchung. Die Resultate von Sondenuntersuchung und WEBERScher Reaktion in den Fäzes, die in derselben Reihe stehen, betreffen einen der fraglichen Röntgenuntersuchung nahe liegenden Tag.

In der Spalte »Nüchtern-Menge» und »Probefrühstück-Menge» angegebene Zahlen bedeuten Kubikzentimeter.

In den Spalten »Nüchtern-Azidität» und »Probefrühstück-Azidität» bedeutet die erste Zahl den Titrierwert (cem) von 100 cem Mageninhalt mit N/10 NaOH und Dimethylamidoazobenzol (in vereinzelt Fällen Congo) als Indikator; die nach dem Semikolon stehende Zahl den Wert mit Phenolphthalein als Indikator.

Die Zahlen in der Spalte »Grösse» bedeuten Millimeter. Hat es auf besondere Schwierigkeiten gestossen, ein exaktes Mass zu erhalten, so ist e (= eirka) vor die betr. Zahl gesetzt. Die erste Zahl bezieht sich auf die Basis der Nische, die andere gibt die grösste Tiefe senkrecht zur Basis an.

Sämtliche radiologischen Untersuchungen sind von Prof. Dr. FORSELL und seinen Gehülfen ausgeführt worden. Die Röntgenmethodik ist die gewöhnliche gewesen, wie sie z. B. in FORSELLS Arbeit: Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstrahlen. Erg.-Bd. 30, 1913, dargestellt wird. Die Kontrastmahlzeit besteht aus 400 g Baryumsulfatbrei. Platten werden regelmässig sowohl im Stehen als auch in Bauch- und Rückenlage aufgenommen.

In einigen Fällen ist besonders dünnflüssige Kontrastmahlzeit angewandt worden, was dann bei den betr. Fällen angegeben ist. Besonders zu betonen ist, dass alle Untersuchungen bei nüchternem Magen geschehen sind. Daraus folgt,

dass die intermediäre Schicht bezüglich ihres Vorkommens wenigstens nicht von solchen Zufälligkeiten abhängig ist, wie dass der Patient vor der Untersuchung etwas getrunken oder gegessen hat. Ferner ist bei dieser Anordnung die 4-Stundenröntgenretention ein weit wertvolleres Symptom als sonst. FORSELL hat beobachtet, dass auch eine so geringe Menge wie ein Glas Wasser am Morgen vor der Röntgenuntersuchung eine 4-stündige Retention zur Folge gehabt hat, wo diese sonst nicht vorgekommen ist. Dies habe ich auch bei einer im Anschluss an seine Beobachtung vorgenommenen Untersuchung bestätigt gefunden. Auch die Form des Magens hat sich bei einer derartigen Gelegenheit ganz verschieden dargestellt.

Alle unter der Rubrik Röntgenuntersuchung vorhandenen Angaben, Vorkommen der Nische usw., ausser der über Grösse der Nische, gründen sich auf das Gutachten des betr. Röntgenologen. Da Angaben im Dezimalsystem über die Grösse der fraglichen Nischen sich nur ausnahmsweise in den betr. Gutachten finden, so habe ich selbst diese Messungen ausgeführt. Die Grösse ist in Millimetern angegeben.

Die hier angewandte Magennomenklatur ist die von FORSELL angegebene.

Erklärung der Figuren.

Die Nummern in den Figuren bezeichnen die Nummern der Fälle und beziehen sich auf dieselben Nummern in der Kasuistik.

Für sämtliche intern behandelte Nischenulcera ist, wenn möglich, das Bild in stehender Stellung wiedergegeben. Sind sämtliche Bilder in stehender Stellung abhanden gekommen oder nicht recht gelungen, so habe ich die bei derselben Untersuchung erhaltene bestgelungene Platte in liegender Stellung wiedergegeben. Dies ist solchenfalls bei dem Bilde angegeben. Von den betreffenden Platten ist die Nischenpartie nebst angrenzendem Teil der Curvatura minor von hinten gesehen zur Abbildung gekommen.

Wiedergegeben ist in der Regel nur eine Platte von jeder Untersuchung, die positives Resultat ergeben hat. Röntgenogramme, bei denen die Untersuchung keine Nische oder keine unebenen Konturen an der Stelle der Nische nachgewiesen hat, sind in der Regel nicht wiedergegeben worden.

Die Silhouettenbilder sind auf Grund von Kopien der Röntgenplatten hergestellt worden. Kopien, die ich mit Hilfe von Pauspapier angefertigt habe. Die Herstellung der übrigen Bilder ist auf photographischem Wege geschehen.

Für die Liebenswürdigkeit, mir nach den ersten günstigen Fällen die weitere Behandlung der Frage anzuvertrauen, erlaube ich mir an dieser Stelle meinen herzlichen Dank auszusprechen meinem Chef Herrn Prof. Dr. H. C. JACOBÆUS, in dessen Abteilung die meisten Fälle behandelt worden sind, sowie Herrn Prof. Dr. I. HOLMGREN, Leibarzt, Dr. C. O. OLIN und Oberarzt, Dr. Med. E. WIKNER, die mir die Fälle 49—52, 55 u. 56, 53 u. 54, bei welchen auch interne Behandlung durchgeführt worden ist, zur Verfügung gestellt haben; endlich dem Vorsteher der Röntgenabteilung Herrn Prof. Dr. GÖSTA FORSELL und seinen Assistenten für ihr grosses Interesse und ihre wertvolle Hilfe.

Literatur.

- GERHARDT. Über die Heilbarkeit des Magengeschwürs. Therapie der Gegenwart 1917.
- HAMBURGER. Roentgenological studies in the healing of gastric and duodenal ulcers. Amer. Journ. of the med. Science 1918. N:o 3.
- HAUDEK. Ergebnisse röntgenolog. Konstat. etc. Münch. Med. Woch. 1918. N:o 4.
- HAUSER. Das chronische Magengeschwür. Leipzig 1883.
- PERMAN J.R. Über die Verteilung und den Verlauf der Vagusäste in dem menschlichen Magen. Arch. für Zoologi, Stockholm 1916.
- , Publ. Nordiskt Medicinskt Arkiv.
- REDWITZ. Weitere Beiträge zur chirurgischen Behandlung des Magengeschwürs. Arch. f. Klin. Chir. 1918. Bd. 110. H. 1 u. 2.
- ROKITANSKY. Handbuch der spec. Pathol. Anatomie III S. 190. 1842.
- SCHLESINGER. Die Röntgendiagnostik etc. Berlin 1917.
- , Über Beobachtung von persistierenden spast. Magendivertikel beim Ulc. duoden. Berlin. Klin. Woch. 1917. N:o 39.
- SCHÜTZ. Das tiefgreifende (callöse, penetrierende) Magengeschwür. —, Arch. f. Verd. Kr. Bd. XXIII. 1917.
- STIERLIN. Klinische Röntgendiagnostik des Verdauungskanal. Wiesbaden 1916.
- ÅKERLUND. Magendivertikel simulierende Duodenaldivertikel Publ. Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstrahl.
- ÖHNELL. Sex fall av internt behandlade etc. Svenska läkaresällskapets handlingar 1917. Festskrift för Alfr. Pettersson.
- , Sechs Fälle von intern behandelten Ulcus ventric. etc. Arch. f. Verdauungskr. Bd. XXIII. Heft. 6.

Schlüssel der Kasuistik.

Fall N:o	K r a n k e n h a u s	Jahr	Fall N:o	K r a n k e n h a u s	Jahr
1	Seraf. lasarett. Klin. II N:o	904 1916	30	Seraf. lasarett. Klin. II N:o	78 1918
2	» » »	116 1917	31	» » »	222 »
3	» » »	136 »	32	» » »	393 »
4	» » »	540 »	33	» » »	504 »
5	» » »	635 a »	34	» » »	520 »
6	» » »	1 074 »	35	» » »	532 »
7	» » »	506 »	36	» » »	368: 932 »
8	» » »	1 063 »	37	» » »	3 1917
9	» » »	926 »	38	» » »	897 »
10	» » »	908 »	39	» » »	541 »
11	» » »	898 »	40	» » »	160: 829 1918
12	» » »	929 »	41	» » »	851 1917
13	» » »	825 »	42	» » »	680 »
14	» » »	1 038 »	43	» » »	484—584 »
15	» » »	928 »	44	» » »	211 1918
16	» » »	935 »	45	» » »	127 »
17	» » »	77 1918	46	» » »	502 1917
18	» » »	25 »	47	» » »	549 »
19	» » »	60 »	48	» » »	514 1918
20	» » »	32 »	49	» » Klin. I	187 1917
21	» » »	79 »	50	» » »	519 a »
22	» » »	65 »	51	» » »	785, 815 »
23	» » »	64 »	52	» » »	145 »
24	» » »	111 »	53	Maria Krankenh. M. P—on	»
25	» » »	68 »	54	» » A. P—én	»
26	» » »	190 »	55	Leibarzt Olin S—n	»
27	» » »	213 »	56	» » A—n	1918
28	» » »	209 »	57	Seraf. lasar. Kir. Abt. O. J.	519 1916
29	» » »	247 »	58	» » Klin. I	550, 615 1918

Kasuistisch

Fall Nr.	Alter.	Nach Behandlung.	A n a m n e s e.						Fäces.	Weber.	Sondenuntersuchung.					
			Dauer der Magen- beschwerd.			Schmerzen.	Erbrechen.	Säures Aufstossen.			Vorherige Nahrung.	Nüchtern.			Probefrühst.	
			Im ganzen.	Periodicität.	Letzte Periode.							Menge.	Acidität.	Retention.	Menge.	Acidität.
Gruppe A.																
1 5	58	0 Tage	C. 2 J.	+	C. 1-2 M.	+	0			+	> 10	20: 34	0		46: 6	
		18 >								0						
		30 >														
		c. 7 Mon.														
2 5	29	3 Tage	C. 2 J.	+	C. 1 J.	+	We- nig	+		0 +	100	19: 37	0	123	55: 7	
		34 >								0						
		60 >								0						
3 5	28	0 >	C. 1 J.	0	C. 1 J.	+	Bis- wei- len			+	196	31:	0	347	41: 5	
		27 >								0						
		36 >								0						
		48 >								0	40	0: 0		150	15: 3	

tellen.

Röntgenuntersuchung.									
Nischenbildung.			Lokale Einziehung.	4 Stunden- Retention.	Interned. Schicht.	Peristaltik.	Verschieblichkeit.	Datum.	Übrige Bemerkungen.
(trösse.	Lage.	Druckempfind- lichkeit.							
14 × 8	C. 1 ₂ Corp.	(+)	0 0 0	0 0 0	0	> >>		16 ₁₁ 16 8 ₁₂ 16 20 ₁₂ 16	Etwas weniger. Scharfe Kontur an d. Stelle der Nische. Düninflüss. Ba-Suspension.
			+			Nicht >	Ver- mind. bei Ein- zieh.	20 ₆ 17	
11 × 14	Corp. nahe Ang.	+	0	+	+	Zieml. stark		6 ₂	Möglicherweise Luft- blase über die Ni- schenbildung. Leichte Andeutlichkeit der Kontur an d. Stelle d. Nische.
		0	0	0				9 ₃	
		0	0	0	+	Nicht deutl. >		4 ₄	
22 × 10	Quer- magen nahe Ang.		0	+	+			13 ₂	Gegen die Nischen- bildung konverge- rende Schleimhaut- furch.
		0	0 0	+	+	> Weni- ger		13 ₃ 22 ₃	
				(Kleiner)		>			
		0	0	0	3 Quer- fing.	Nicht >		3 ₄	

Fall Nr.	Alter.	Nach Behandlung.	A n n a m n e s s e.						Faeces.	Weber.	Sondenuntersuchung.					
			Dauer der Magen- beschwerd.			Schmerzen.	Erbrechen.	Saurer Aufstossen.			Vorherige Blutung.	Nüchtern.			Probefrühst.	
			Im ganzen.	Periodicität.	Letzte Periode.							Menge.	Acidität.	Retention.	Menge.	Acidität.
1	26	0 Tage	C. 1½ J.	+	C. 4 M.	+			+	+	0	30	0; 0	±	> 350	38; 54
	21	›								0						
	30	›								0						
5	52	0 ›	C. 32 J.	+	C. 1-2 M.	+	+	(?)	+	+	> 4	0; 0	0		117	28; 53
	48 › C. 1 Jahr									0(+)						
3	26	0 Tage	Viele J.	+	C. 2 M.	+	Drei- mal			+	200 140 120 5 10	+	60	Klein	284	59; 73
	35 ›									0(+?)		0; 20-30				
7	54	0 ›	C. 34 J.	+	C. 10 M.	+	+		+	0	+	+	+		183	24; 33
	34 ›									0						
	52 › C. 5 Mon.									0						
12	42	0 Tage	C. 10 J.	+	C. 4-5 M.	+			+	+	0	5	0; 0	0	110	56; 70
	22 ›									0						
	41 ›									0						

Röntgenuntersuchung.

Nischenbildung.			Lokale Einzelung.	4 Stunden-Retention.	Intermed. Schicht.	Peristaltik.	Verschieblichkeit.	Datum.	Übrige Bemerkungen.
(Trösse).	Größe.	Druckempfindlichkeit.							
19 × 12	C. 3 cm oberh. Ang.	0	0	+ (Klein)	+		Corp. gut. Quermagen schwer zu beurteil.	¹⁶ / ₆	Dünndflüss. Ba-Suspension.
		0	0	+ (Klein)		Tief	Ziempl. gut	¹¹ / ₇	
			0					²⁰ / ₇	
6 × 5	Corp. nahe Ang.	+	+	0	+	O. b.	Quermagen gut	¹⁹ / ₇ 17	
		0	+	0	2 Querfing.			¹¹ / ₉ 17	
		0	+	0				⁵ / ₇ 18	
18 × 8	Corp. nahe Ang.	+	0	+ „Bedeutend“	Hoch	Nicht >	Vermind. in d. Nähd. Nisch.	¹¹ / ₁₂ 17	
		0	0	+ „Minimal“				¹⁵ / ₁ 18	
6 × 28	Ang.	+	+	+ Ziempl. gross			Vermind. in d. Nähd. Nisch.	⁸ / ₆	Vor der letzten Krankheitsperiode 13 Jahre ohne Beschwerden. Luftblase und Pilzform. d. Nischenbildung. Unebene Kontur an d. Stelle d. Nische.
			+	+ Ziempl. gross				¹³ / ₇	
			+	0		O. b.		³¹ / ₇ ²⁶ / ₁₀	
14 × 6	Corp. c. 1/3 v. Ang.	+	+	+ „Mässig“	Klein	O. b.	Nicht deutl. vermind.	¹¹ / ₁₂	Unebene Kontur an d. Stelle d. Nische. Foto unscharf.
		0	+	+ „Gross“		Nicht >	Relat. gut	²⁸ / ₁₂	
		0	0	0				¹⁶ / ₁	

Fall Nr.	Alter.	Nach Behandlung.	A n n a m n e s e.							Faeces Weber.	Sondenuntersuchung.				
			Dauer der Magen- beschwerd.			Schmerzen.	Erbrechen.	Saures Aufstossen.	Vorherige Blutung.		Nüchtern.			Probefrühst.	
			Im ganzen.	Periodicität.	Letzte Periode.						Menge.	Acidität.	Retention.	Menge.	Acidität.
0 40	0 Tage		Viele J.	+	C. 1 J.	+	Bis- weilen	+	0	10	0: 2	0	208	36: 50	
	20 "								0						
	40 "								0						
0 41	0 "		C. 8-9 J.	+	C. 3 M.(?)	+	0	0	+	25	15: 35		> 70	41: 61	
	18 "								0						
	45 "								0	26	15: 31				
	89 "														
1 42	0 "		C. 2 J.			+	0	0	+	100	48: 52	0	87	42: 68	
	19 "								0						
	34 "								0						
	56 "														
2 37	0 "		C. 6 J.	+	C. 4 M.	+	Ein- zeln.	+	+						
	13 "								0						
	40 "								0						

Röntgenuntersuchung.

Nischenbildung.			Lokale Einziehung.	4 Stunden-Retention.	Internod. Schicht.	Peristaltik.	Verschieblichkeit.	Datum.	Übrige Bemerkungen.
Grösse.	Lage.	Druckempfindlichkeit.							
15 × 5	Ang.	+	0	0			Ziempl. gut	17/10	Andeutung zu konverg. Schleimhautfurch. In der Umgebung der Nischenbildung eine Einbuchtung im Ventrikellumen mit Verdünnung der Magenschatten.
10 × 3		+	0	+		O. b.		14/11	
		0		»Ziempl. bedeut.«				4/12	
27 × 9	Corp. nahe Ang.	÷ 2	+	+	Klein	Etwas >		17/10	Leichte Unebenheit an der Stelle der Nischenbildung.
9 × 6		+		»Ziempl. bedeut.«					
		0		+					
		0	0	0				4/12	In der Umgebung der Nischenbildung 3 cm Unterbrechung der Schleimhautzeichn.
		0	0	0				16/1	
		0	0	0		O. b.	Vermind. in d. Nähed. Nisch.		
20 × 11	Corp. nahe Ang.	+	Nicht deutl.	+	Ein Paar Querfing.	>	Gut	19/10	»An der Stelle der Nischenbildung eine niedrige Ausbuchtung der Curv. Min. (Adherens).«
15 × 8		+		»Unbedeut.«					
		+		+				7/11	
6 × 4			0	+	Klein	>		22/11	Oberhalb und unterhalb der Nischenbildung eine Einbuchtung der Kontur.
			0	Klein 0	1 Querfing.	>	Ziempl. gut	14/12	
13 × 5	Ang., Corp. seite	+	Seicht	+	2 Querfing.		Gut	22/10	Die Peristaltik geht üb. die Nischenbild. o. b. Unebenheit mit kleiner Ausbuchtung. 28/11 vom Krankenhaus entlassen.
11 × 4		0	0	»Deutl.«					
		0		+	Hoch		Gut	9/11	
				»Gross.«				6/12	
		0		0	Hoch				

Alter.	Nach Behandlung.	A n a m n e s e .							Faeces Weber.	Sondenuntersuchung.					
		Dauer der Magen- beschwerd.			Schmerzen.	Erbrechen.	Säures Aufstossen.	Vorherige Blutung.		Nüchtern.			Probefrühst.		
		Im ganzen.	Periodicität.	Letzte Periode.						Menge.	Acidität.	Retention.	Menge.	Acidität.	
3	15	0 Tage	C. 2 J.	+	C. 2 M.	+	+	+	+	0+	7	+	0	87	58: 75
	16	„								+0					
	34	„								0					
	50	„								0					
	61	„								0					
	93	„													
4	57	0 „	C. 10 J.	+		+	0	0		+ 0	50-150	0-22- 12; 36	0	> 60	10: 24
	39	„								0					
	60	„								0					
	68	„								0(+?)					
5	45	0 „	C. 30 J.	+	C. 2 J. (4 Woch.)	+	(+)			0	60	22: 26	+ Ein- zeln	> 150	44: 64
	18	„								0					
	40	„													
	55	„													
6	61	0 „	C. 35 J.	+	C. 5 M.	+	+	+	+	+ 0	70-120	16-35- 32; 53	+		30: 210
	81	„								+ 0					

Röntgenuntersuchung.

Nischenbildung.			Lokale Einziehung.	4 Stunden-Retention.	Intermed. Schicht.	Peristaltik.	Verschieblichkeit.	Datum.	Übrige Bemerkungen.
Grösse.	Lage.	Druckempfindlichkeit.							
55 × 16	Corp. nahe Ang.	+	+	+	+		Nisch. 1 Wirbel.	²⁵ / ₉	Nach 8 Stunden Retention in der Nischenbildung.
15 × 10			+	+				²⁰ / ₁₀	
C. 10 × 10				»Klein«				⁷ / ₁₁	
C. 10 × 6		Nicht ausgesprochen.	0	0				²³ / ₁₁	Ventrikelfwand oberhalb und unterhalb d. Nischenbildung eingebuchtet.
C. 12 × 5		0	0	+				⁴ / ₁₂	Keine Einbuchtung wie ⁷ / ₁₁ .
			0	»Unbedeut.«					
		0	0	0	+	O. b.		⁵ / ₁	
16 × 7	Ang., Corp.-seite	+	0	+	+			²⁰ / ₁₁	
				»Mässig«	Klein				
		Nicht ausgesprochen.	0	+	+	O. b.		⁷ / ₁	
Etwas vermind.?			0	»Ziempl. bedeut.«				² / ₁	
				+	+				
				»Gross«	C. 1 Querfing.			² / ₁	
		0	0	+	+	>		⁵ / ₂	
				»Sehr bedeut.«	Niedrig				
8 × 5	Corp. nahe Ang.	+	+		+	>		²⁴ / ₁₀	
9 × 6		Nicht ausgesprochen.	+	0		>		¹⁴ / ₁₁	
3 × 2		0	+					⁶ / ₁₂	
4 × 2		0	+	0		>		²¹ / ₁₂	Kleider ¹⁶ / ₁₂ . ²³ / ₁₂ vom Krankenhaus entlassen.
6 × 5		+	+	0		>		²³ / ₁	
5 × 3		0	+	0	+	>		²⁶ / ₂	
25 × 13	Corp. nahe Ang.	+	0	+	+	>		²⁵ / ₁₀	
				(14 Tagel)					
10 × 9		0	+	+	+		Etwas	¹⁶ / ₁	Entlassen vom Krankenhaus entgegen d. Ret.
			Seicht	Deutl.	Klein	>			

Alter.	Nach Behandlung.	A n a m n e s e.						Faeces.	Weber.	Sondenuntersuchung.					
		Dauer der Magen- beschwerd.			Schmerzen.	Erbrechen.	Saurer Aufstossen.			Vorherige Blutung.	Nüchtern.			Probefrühst.	
		Im ganzen.	Periodicität.	Letzte Periode.							Menge.	Acidität.	Retention.	Menge.	Acidität.
Gruppe B.															
7,50	0 Tage	C. 5-6 J.	+	C. 1 1/2 J.	+	0		+	+	65	14; 16	+ Klein	132	37; 60	
8,38	0 "	C. 6 J.	+	C. 2 M.	+	+	+	+	+	> 3	0; ?	0	103	52; 68	
32	"														
39	"								0	> 15	0; ?	Trübes Spül- wasser	160	40; 50	
9,66	0 "	C. 4 J.	+	Einige M.	+		+		0			0		20; 32	
28	"														
0,54	0 "	C. 1 J.	0	C. 1 J.	+	0	0	0	+	25	18; 52	+	307	22; 36	
30	"								0						
44	"								0						
66	"														
1,61	0 "	C. 1 M.	0	C. 1 M.	+		+	0	0			0	70	70; 86	
27	"								0						
49	"								0						

Alter.	Nach Behandlung.	A n a m n e s e.						Fäces Weber.	Sondenuntersuchung.					
		Dauer der Magen- beschwerd.			Schmerzen.	Erbrechen.	Säures Aufstossen.		Nüchtern.			Probefrühst.		
		Im ganzen.	Periodicität.	Letzte Periode.					Menge.	Acidität.	Retention.	Menge.	Acidität.	
31	0 Tage	C. 3 M.	0	C. 3 M.	+	0			+			0	126	39; 59
	30 „								0+					
	46 „								0					
	89 „								0					
9	0 „	C. 9 J.	*(+)	C. 4 M.	+	+ Bis- wei- len	+ Bis- wei- len		0	0		0	300	14; 29
	28 „								+0					
	52 „								0					
8	0 „	C. 5-6 J.	**	C. 2 M.	+	Zwei- mal			0	> 10	0; ?		> 50	0; 40
	25 „								0					
	40 „								0					
	85 „								0					
1	0 „	C. 2 J.	+?	C. 1 J.	+	+		+	+	95	33; 54	0	150	32; 55
	16 „								+					
	47 „								0					
6	0 „	C. 3 J.	+	C. 3 W.	+	Ein- mal		+	+				275	37; 104
	28 „								+0					
	39 „								+0					

Röntgenuntersuchung.										Übrige Bemerkungen.
Nischenbildung.				Lokale Einziehung.	4 Stunden-Retention.	Interned. Schicht.	Peristaltik.	Verschieblichkeit.	Datum.	
Vorkommen.	Grösse.	Lage.	Druckempfindlichkeit.							
+	8×4	Corp. nahe Ang.	+	0	0	2 Quer-fing.	Nicht >		19 1	Gleichzeitig Ulc. duodeni.
0			+ Gelinde	0	+		0. b.		18 2	
0				0	+ »Klein«		0. b.		6 3	
0				0	+ »Unbedeut.«		0. b.		18 4	
+	4×3	Corp. einige cm oberh. Ang.	+	+	0				22 1	* Nicht ganz beschwerdenfreie Zwischenzeiten. Wahrscheinlich gleichzeitig Ulc. duodeni.
0			0	0	0				19 2	
0			0	Inconst.		+ 20 cm			15 3	
+	7×6	Corp. nahe Ang.	**	+ Seicht	0		Etwas >	Ziemi. gut	24 1	** Nicht ausgesprochen.
+	7×4		0	0	+		> In Bauchlage		25 2	
0			0		Ziemi. gross		>		12 3	Kleine Unebenheit d. Kontur an d. Stelle d. Nischenbildung.
0			0		Klein		>		26 4	Kleine Unebenheit d. Kontur an d. Stelle d. Nischenbildung.
+	11×7	Corp. nahe Ang.	***	0	+	Kaum			5 2	*** Nicht ausgesprochen.
0			0	0	»Gross«				4 3	Unebenheit an d. Stelle d. Nische.
+	22×7	Corp. nahe Ang.	+	+ Breit	+		>		20 2	Wahrscheinlich gleichzeitig Ulc. duodeni.
0				0	+ »Unbedeut.«		Nicht >		28 3	Unebene Kontur an d. Stelle d. Nisch.
0			0		+ »Grösser«		Etwas >		8 4	Unebene Kontur an d. Stelle d. Nisch.
					0					

Nach Behandlung.	A n n a m n e s e .							Faeces Weber.	Sondenuntersuchung.				
	Dauer der Magen- beschwerd.			Schmerzen.	Erbrechen.	Säures Aufstossen.	Vorherige Blutung.		Nüchtern.			Probefrühst.	
	Im ganzen.	Periodicität.	Letzte Periode.						Menge.	Acidität.	Retention.	Menge.	Acidität.
0 Tage	C. 3 J.	+	C. 4-5 M.	+	0	Ein- zeln.	0	+	75	20; 32	0	90	37; 43
40 „								0+					
55 „													
76 „													
								+					
								Web. + C. $10\frac{1}{9}$					
0 „	C. 2½ M.	0	C. 2½ M.	+	Ein- mal	+		0			0	100	46; 76
35 „								0					
0 „	C. 10 J.	+	C. 1½ M.	+	0			+			0	174	38; 82
								0					
0 „	C. 3 M.	0	C. 3 M.	+	+			+	32	24; 40	0	110	20; 45
58 „								+0					
75 „								0					

Nach Behandlung.	A n a m n e s e.							Faeces Weber.	Sondenuntersuchung.				
	Dauer der Magen- beschwerd.			Schmerzen.	Erbrechen.	Saurer Aufstossen.	Vorherige Blutung.		Nüchtern.			Probefrühst.	
	Im faulen.	Periodicität.	Letzte Periode.						Menge.	Acidität.	Retention.	Menge.	Acidität.
3	0 Tage	C. 2 J.	0	C. 2 J.	+	0	+	0	22	7: 22	+ Klein	85	34; 46
	42 >							+0					
	54 >							0					
5	31 >	C. 10 J.	+	C. 1½ J.	+	0	Ein- zeln	+	57	36; 58	0	156	42; 62
	53 >							0+					
	64 >							(+)					
	76 >												
	105 >												
4	0 >	C. 28 J.	+	C. 1 M.	+	0	0	+	0	6-75	Variabel	150	23; 48
	40 >							0					
6	0 >	C. 1¾ J.	+	C. 3 M.	+	0	+	+			0	220	24; 36
	26 >							0					
	37 >							0					

Alter.	Nach Behandlung.	A n a m n e s e .						Feces Weber.	Sondenuntersuchung.				
		Dauer der Magen- beschwerd.			Schmerzen.	Erbrechen.	Säures Aufstossen.	Vorherige Blutung.	Nüchtern.			Probefrühst.	
		Im ganzen.	Periodicität.	Letzte Periode.					Menge.	Acidität.	Retention.	Menge.	Acidität.
50	0 Tage	C. 28 J.	+	C. 14 T.	+	Ein- gemal		+	+				
	29 "								0				
	33 "								0				
	60 "								0				
41	0 "	C. 4 J.	+	C. 4 M.	+	Ein- zeln	+	+	+	> 5	30: 60	0	> 30 58: 81
	27 "								+ 0				
	39 "								0	> 8	0: 0	0	227 75: 80
									+				
Gruppe C.													
40	0 Tage	C. 3 J.	+	Einige M.	+	0	0		0				
	19 "								0				
	34 "								0				
	60 "								0				
31	3 "	C. 10 J.	+	C. 3 W.	+	+	+		0				
	34 "								0				
	46 "								0	5	54: ?	0	151 45: 50

Röntgenuntersuchungen.

Nischenbildung.			Lokale Einziehung.	4 Stunden-Retention.	Interned. Schicht.	Peristaltik.	Verschieblichkeit.	Datum.	Übrige Bemerkungen.
(Grösse.)	Lage.	Druckempfindlichkeit.							
19 × 9	Corp. nahe Ang.	+	+	+	Niedrig		Fixat. d. Nische	^{26/6}	Gleichzeitig Ulc. duodeni. Luftblase über d. Nische.
0? (5 × 6)		0		+	Minimal	>		^{27/7}	Strengförm. Bildg. Nischenrest? Dünndarm?
0		0	+	+	Gross		An- deut. zu Fixat.	^{5/8}	
0		0	+	C. Wie		>		^{27/8}	Kleine Unebenheit an d. Stelle d. Nische.
14 × 9	Corp. nahe Ang.	+	+	+	Klein	Hoch	Relat. gut	^{11/1}	Möglicherweise Ulc. duodeni s. juxta pyloric.
13 × 3		+	0	+	Klein	Hoch		^{24/5}	
0		Unbe- deut. 0		+	Klein	4 Quer- fing.	Gut	^{5/6}	Gegen d. Stelle der vorherig Nische konverg. Schleimhautfurch. ^{7/6} vom Krankenhaus entlassen.
19 × 6	Corp. nahe Ang.	+	0	+	Zieml. gross	3 Quer- O. b. fing.		^{23/10}	Andeutung zu konvergierende Schleimhautfurch.
0? (16 × 12)		+		+				^{5/1}	Retention in d. Nischen- ähnliche Bildung.
0?		Ein wenig		+				^{21/1}	
0		.		+	Minimal			^{6/2}	
0				+	Minimal			^{6/3}	
0? (5 × 12)		Diffus	+	+	Einige Quer- fing. Etwas mehr als 1 Quer- fing.	>		^{5/10}	Gegen die Nischen- ähnliche Bild. konverg. Schleimhautfurch.
0		0	0	+				^{15/11}	
0				+				^{27/11}	

Alter.	Nach Behandlung.	A n a m n e s e .						Faeces.	Sondenuntersuchung.				
		Dauer der Magenbeschwerd.			Schmerzen.	Erbrechen.	Saurer Aufstoss.	Vorherige Blutung.	Nüchtern.		Probefrühst.		
		Im ganzen.	Periodicität.	Letzte Periode.					Menge.	Acidität.	Retention.	Menge.	Acidität.
60	0 Tage	C. 5-6 J.	+	C. 1/2 J.	+	Bis- wei- len			+	95	63: 77		> 75 58: 72
	28 "								+				
	73 "								+ 0				
	79 "								0				
	4 Mon.								0				
42	0 Tage	C. 20 J.	+		+	+			+ 0	+	0: 6	56	34: 56
	26 "												
33		C. 14 J.	+	C. 3 W.	+	+		+	+				
Gruppe F.													
46	0 Tage	C. 26 J.	+	C. 3 M.	+	Ein- zeln			0	> 40	40: 38	0	> 70 60: 84
	33 "								+ 0				
	41 "								0	+	26: ?	> 80	38: 55
57	0 "	C. 5 6 J.	+	C. 1/2 J.	+	0	0		+		0	> 75	35: 52
	35 "								0				
	49 "												
44	0 "	C. 5 J.	*(+)	1 M. Ver- schling.	+	+	+		+	> 10	0: 0	0	** 100 + 50 40: 49 26: 41
	27 "								0				
	36 "												
55		C. 25 J.	0?		+	+	+	0	+ 0	> 32	40: 65	+	50: 75
										> 10	10: 27	0	22: 42

Röntgenuntersuchung.										
Nischenbildung.				Lokale Einziehung.	4 Stunden-Retention.	Internal. Schicht.	Peristaltik.	Verschieblichkeit.	Datum.	Übrige Bemerkungen.
Vorkommen	Grösse.	Lage.	Druckempfindlichkeit.							
+ ? (12 × 22)			+	0	+ Mässig	Hoch			16 ₆	Luftblase. Duodenaldivertikel? Ulc. duodeni?
+ ?			+		+ Mässig				17 ₇	
+ ?					0		V		31 ₈	
+ ?			+		0				6 ₉	
+ ?			0						20 ₁₀	
??			+ ?	+	+ »Gross«				22 ₂	Sanduhrmagen.
??			0	+	+ »Klein«				25 ₃	
+ ? (11 × 6)			0						22 ₁₀	17 6 ₇ 18
0?			+						6 ₇	
+	13 × 8	Corp. c. 1/3 v. Ang.	0	+	+ Klein	+	Nicht V		13 ₃	Retention in d. Nischenbildung.
0?			0	+	0	+	Etwas V		18 ₄	
+	9 × 4					+			26 ₄	
+	12 × 13	Nahe Ang.	+	+	0	+			9 ₈	
+	11 × 6		0	+	0	+	V	Gut	22 ₉ 5/10	Bei d. Operation 5/10 nur einen Induration in Curv. min. palp. * Nur c. 1 Woche Beschwerdenfrei. ** Zwei Portionen.
+	16 × 6	Corp. nahe Ang.	+	0	+ »Klein«	+			23 ₁₀	
+	16 × 4		+	0	+ »Mässig«	+	Klein		27 ₁₁	
+	7 × 4		Wenig +	0	+ »Mässig«	+	Klein		6 ₁₂	
+	23 × 6	Corp. c. 1/3 v. Ang.	+	+	+ »Bedeutend«		Nicht deutl. V		28 ₂	Bettlage 22 ₂ —5/3. Diät (O—K) Fisch etc. Kein Ulc. kur.
+	17 × 4		+	+	0				16 ₃	

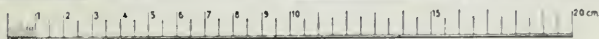
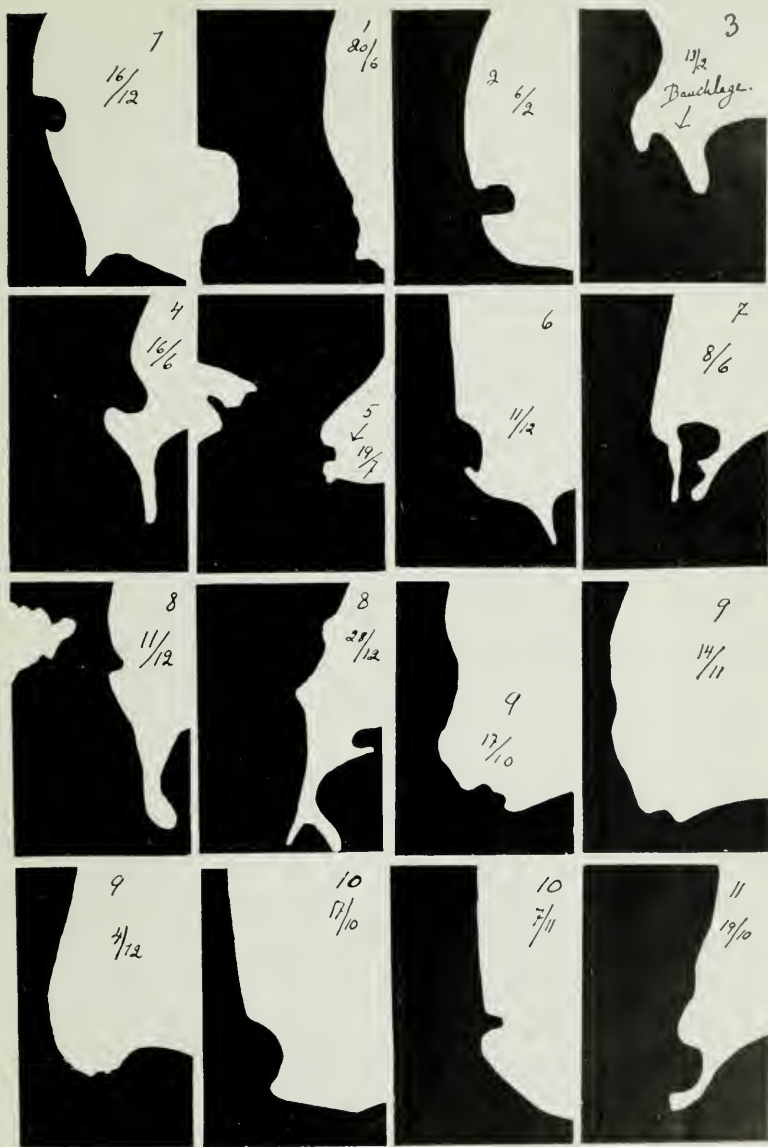
Alter.	Nach Behandlung.	A n n a m n e s s e.							Fäces Weber.	Sondenuntersuchung.					
		Dauer der Magen- beschwerd.			Schmerzen.	Erbrechen.	Säures Aufstossen.	Vorherige Blinnung.		Nüchtern.			Probefrühst.		
		Im ganzen.	Periodicität.	Letzte Periode.							Menge.	Acidität.	Retention.	Menge.	Acidität.
34	0 Tage	> 4 J.	+	C. 14 T.	+	+			+			+		40: 48	
35	22 "								0			Klein			
36	0 "	C. 2 J.	+	C. 1 M.	+		+		+			0	173	19: 41	
37	30 "								0						
38									0						
39	0 "	C. 1 J.	0	C. 1 J.	+	0	Bis- wei- len	0	0			+	> 100	48: 68	
40	47 "											Klein			
41	4 "	Viele J.	+	C. 4 M.	+	0			0			0	> 40	24: 36	
42	C. 3 Mon.								0	Wenig	0: ?	0	> 60	16: 32	

Röntgenuntersuchung.									
Vorkommen	Nischenbildung.		Druckempfindlichkeit.	Lokale Einziehung.	4 Stunden-Retention.	Internel. Schicht.	Peristaltik.	Verschieblichkeit.	Datum.
	Grösse.	Lage.							Übrige Bemerkungen.
+	19 × 8	Corp. nahe Ang.	+ Distinkt	+	+ »Klein«	Hoch	>	< in d. Nähed. Nisch.	⁵ 10
+	19 × 3		+ Ein wenig	Klein	+ »Ziendl. gross«	Hoch			³ 12
+	20 × 7	Ang.	+	0	+ »Klein«				⁶ 12
+	13 × 4		0		+ »Minimal«				³ 1
+	17 × 5		+	+	+ »Tief«	3 Quer-fing.			²⁶ 7
+			+ Leicht	0	+ »Gross«			Nische etwas fixiert	²⁶ 8
+	7 × 2		0	0	+ »Klein«				¹⁷ 9
+	9 × 4	Corp. nahe Ang.	+	0	0	Niedrig	Etwas >		¹⁶ 2 17
+	5 × 3		+	+	0	Niedrig	Tief, langsam		¹⁶ 4 17
+	16 × 6	Mitte Corporis.	+	Bei Compression	+ Mässig	+ 4 × 5-6 cm	>	Gut	²⁵ 1 18
+	8 × 4		+		0	+ 4,5 × 5-6 cm			²⁴ 7 18

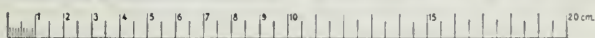
Ulc. kur aber später keine Diät.

Kleine zeltförmige Ausbuchtung. Gleichzeit. Ulc. duodeni?
Klin. H. Serafinerlasarettet.

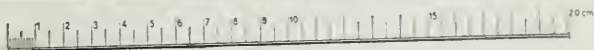
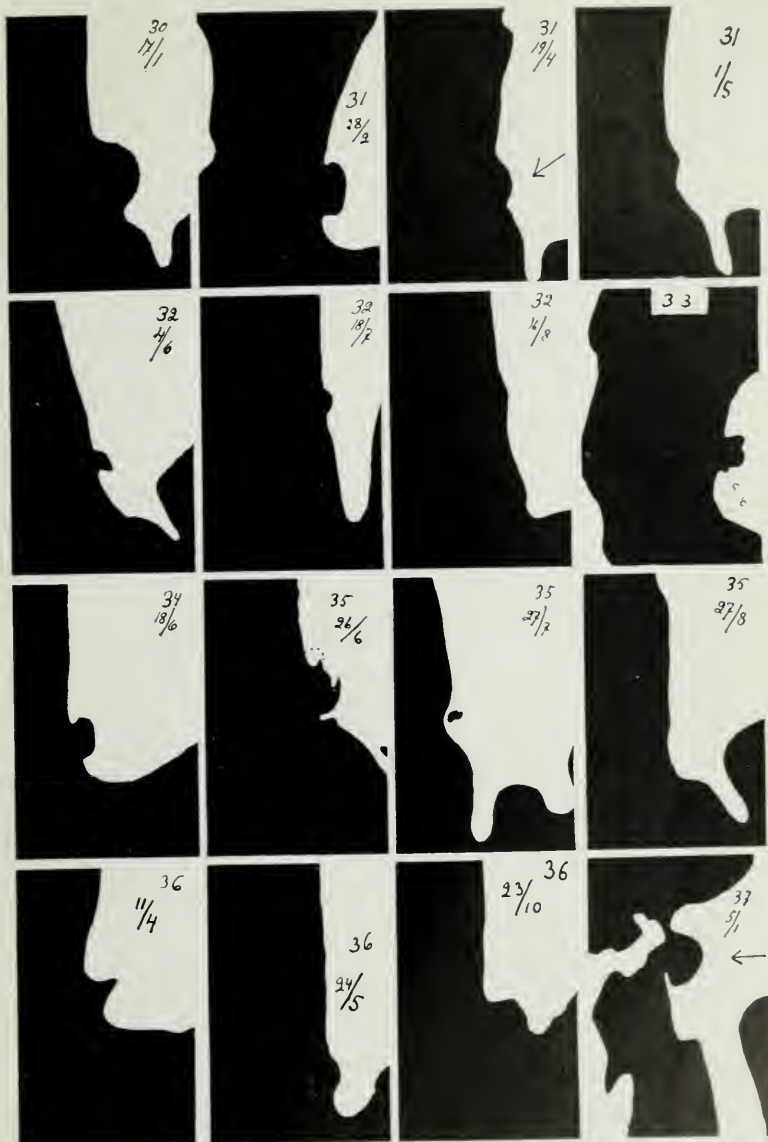
Vorher operiert für Magenperforation.



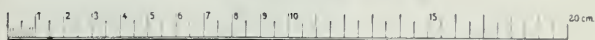


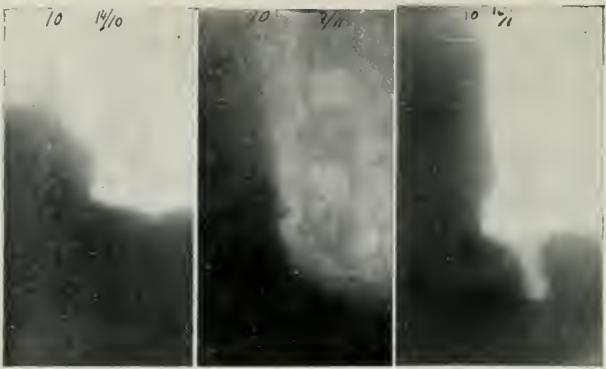




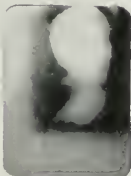








13 ²⁵ 9



13 ²⁰ 10



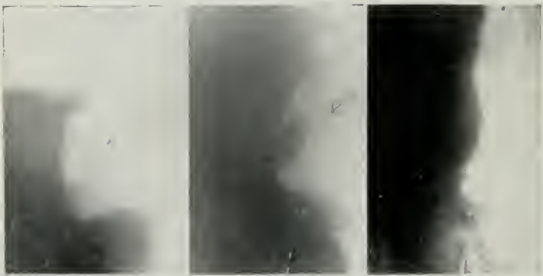
13 ⁷ 11



13 ²³ 11



13 ⁵ 1



57 Stehend

57 Liegend

58

Studies in the concentration of indifferent narcotics in blood and tissues

by

ERIK M. P. WIDMARK

(from the Physiological Institute, Lund).

Table of contents.

	P.
I. Introduction	88
II. Method	89
III. The fall in concentration of the acetone in the blood	97
A. The experiments	98
B. Analysis of the results	102
C. Significance of the constant c_0	111
D. Significance of the coefficient α	115
E. The fall in concentration in other indifferent narcotics	121
IV. The factors affecting the fall in concentration	128
A. Elimination through the lungs	128
B. Elimination through the urine	130
C. The chemical metabolism	132
V. Experiments in the introduction of the acetone into the organism with different methods of administration, and the blood acetone concentration arising therefrom	137
A. Intravenous injection	138
B. Administration per os	147
C. Administration per rectum	154
D. Subcutaneous injection	156
E. Intraperitoneal injection	157
VI. Notes on the degree of narcosis in its dependence upon the quantity of the narcotic present in the body	159
VII. Summary	161

I. Introduction.

It is a well-known fact that the degree of narcosis induced by the so-called indifferent narcotics is closely related to the concentration of the active substance in the tissue-elements sensitive to it. But since, as has been pointed out more particularly by OVERTON¹⁾ and H. MEYER²⁾, all these substances penetrate cells and tissues with ease, they may quickly spread over the whole organism and distribute themselves among the different tissues in concentrations whose mutual relationships are in the first instance determined by the solubility in the tissues of the substance in question. For this reason the percentage of the narcotic substance in the blood, after the equilibrium of diffusion has been set up, is in a definite proportion to the concentration of the substance in the sensitive elements, e. g. the nerve cells. Consequently the concentration in the blood as a rule exactly follows the variations in concentration in the tissues. It is therefore evident that a knowledge of the percentage of these narcotics in the blood is of the greatest importance for the study of the narcosis.

However, determinations of the concentration of these substances in the blood are still comparatively rare. The substances that have been most studied are ethyl- and methyl-alcohol and ether and chloroform [by GRÉHANT,³⁾ NICLOUX,⁴⁾ POHL,⁵⁾ WIDMARK,⁶⁾ etc.].

The possession of a micromethod for determining the acetone in the blood further enables us readily to follow the variations in the concentration of an indifferent narcotic in the blood.

Acetone possesses all the main properties of the indifferent narcotics. It is moreover volatile and its passage through the

¹⁾ OVERTON: Studien über die Narkose, Jena 1901.

²⁾ H. MEYER: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1899, 42, p. 109 and 1901, 46, p. 338.

³⁾ GRÉHANT: C. r. Soc. Biol. 1881, 33, s. 403; 1899, 129, s. 746 etc.

⁴⁾ NICLOUX: Recherches expérimentales sur l'élimination de l'alcool dans l'organisme. Thèse, Paris 1900. Doin: Les Anesthésiques généraux. Paris 1908. Doin; Journ. de Physiol. et de Path. générale, 1912, 14, s. 916.

⁵⁾ POHL: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1891, 28, s. 239.

⁶⁾ WIDMARK: Upsala läkareförenings förhandl. N. T. 1913, 19, Skand. Arch. f. Physiol. 1915, 33, s. 85.

lung epithelium and concentration in the alveolar air may conveniently be studied.

Acetone therefore seems to me to be a very suitable medium for the study of the factors influencing the concentration within the organism of substances belonging to the group in question. The relationship between acetone and the organism can in many respects be transferred to other indifferent narcotics so that the scheme drawn up for acetone may possibly prove to be available — of course with individual variations — for these narcotics as a whole.

In the present work I have tried to indicate in their main features the principal factors that determine the acetone concentration in the blood. They have in part proved to be of such a nature as to permit of numerical expression and mathematical treatment: they therefore lend themselves still more readily to exact analysis and description than those which have hitherto been worked out for substances belonging to this group.¹⁾

II. Method.

For the determination of the acetone concentration in the blood the micromethod worked out by the author was employed.²⁾

This method has been subjected to criticism and examination from various quarters.

In a supplement³⁾ to the above-mentioned dissertation I have replied in detail to the criticisms directed against the method by Professor Bang, and in this place I merely refer to the publication mentioned.

More recently Professors BOCK, KROGH, OVERTON, and RAMBERG, in their quality of experts for the judging of the doctoral dissertation, have further investigated the method in their statement to the Medical Faculty of Lund.⁴⁾

Certain of Prof. Ramberg's remarks seem to invite discussion.

¹⁾ My thanks are due to Messrs. M. SIEGBAHN and J. TANDBERG for advice in regard to certain portions of the mathematical treatment of the subject.

²⁾ WIDMARK: Acetonkoncentrationen i blod, urin och alveolärluft samt några därmed sammanhängande problem. Lund 1917.

³⁾ WIDMARK; Acetonkonc. i blodet etc. Supplement occasioned by Professor Bang's opposition at the discussion of my dissertation entitled as above. Lund, 1917.

⁴⁾ Report of the meeting of the Medical Faculty on Sept. 17, 1917.

In my earlier experiments I have, when taking samples, allowed the blood from the puncture to drop down on to a watch-glass and afterwards sucked it up in a 100 cmm. pipette fitted with precision regulator. In experiments in which a few drops of dilute acetone solution were allowed to drop out of a pipette down on to a watch-glass and remain there for a shorter or longer period before the quantity requisite for the estimation was sucked up in the micropipette, I have considered that I was able to shew that when the sucking up takes place within a minute after the dropping of the quantity upon the watch-glass the evaporation does not become perceptible, that is to say the error that may be considered to arise through the evaporation of the acetone from the watch-glass does not perceptibly reduce the value of the estimation. Some of Prof. Ramberg's remarks on this point are here quoted: -

»Both from the author's own tables 1—3 and from certain experiments carried out by Professor Bang and reported on at the disputation it would appear that the evaporation of the acetone from the surface of a strongly diluted aqueous solution proceeds, even at ordinary room-temperature, with considerable rapidity — more rapidly, in fact, than would *a priori* be considered possible. But it follows from this that the evaporation from the blood-drops as they drip from a wound must be far greater than that from the surface of the quantity of fluid spread out upon a watch-glass in the author's experiment, partly because the blood as the drops are forming and falling presents a greater open surface to the air than is the case when the blood-sample is collected on the watch-glass, partly also because the blood has a considerably higher temperature than the acetone solution in the author's test-experiment (this difference of temperature would cause an increase in the tension of the acetone in the solution and would therefore accelerate the speed of evaporation in the ratio of 1: 2, cp. 24), and finally for the reason that the surface-tension of the solution as the drops are forming would lead to an increase of the vapour-pressure. In view of all these circumstances I venture to maintain that it was the author's bounden duty to set up extensive experiments in regard to the taking of the sample according to the method given by him, using *both aqueous and blood solutions of varying* (accurately known) *acetone concentration, and with variations of temperature both*

in the solutions and in the air of the room within the limits which may occur in practice. Only when such material had been obtained would it have been possible to give a decided opinion as to the reliability of the author's method.»

In this reasoning Prof. RAMBERG seems to have entirely forgotten that in my test-experiment with aqueous solutions drops were also formed and fell down upon the watch-glass and in so doing presented a greater open surface before they were collected on the glass. In these experiments also the acetone solutions therefore offered the same conditions for evaporation as in the taking of the sample. The conditions of experiment are therefore in this respect not different but as nearly as possible identical. Only in one respect were the conditions less favourable in the taking of the sample than in the test-experiment, namely in that the blood as the drops fall has a higher temperature than in the test-experiment. To this point I have already called attention in my treatise. Now however the experiments that I have undertaken under Professor KROGH's guidance with blood at bodily temperature shew, according to Prof. KROGH's own statement before the Medical Faculty, »that absolutely no risk is incurred when the author's instructions are followed».

The process of allowing the blood to drip down upon the watch-glass and then sucking it up afterwards in the micropipette was worked out chiefly in order to make it possible for the subject of the experiment to take blood-samples from himself. In experiments with animals, however, or upon other persons the use of the watch-glass is not essential. The risk of evaporation can with a little practice be still further diminished by sucking up the blood directly from the wound with the aid of a precision regulator instead of first allowing it to drip down upon a watch-glass. I shall here describe a few parallel experiments in which the blood was in some cases sucked up in the pipette from the wound in the rabbit's ear and in others allowed to drop directly into flasks which were weighed before and after the quantity of blood was added.

Experiment I.

From a rabbit which about three hours previously had been subcutaneously injected with a certain quantity of acetone seven blood-

samples were taken, alternately with the pipette and by direct dropping of one or two drops of blood from the ear-vein into flasks. Room-temperature 17°C . The samples taken with the pipette gave the following values: -

1	0,392 ‰
3	0,392 ‰
5	0,390 ‰
7	0,387 ‰
Average	0,390 ‰

The weighed samples gave the following result: -

2	123,2 mg blood contained	46,5 γ ¹⁾ acetone =	0,377 ‰
4	66,6 " " "	24,4 γ " =	0,366 ‰
6	124,0 " " "	44,0 γ " =	0,355 ‰
Average =			0,366 ‰

Experiment 2.

Similar experiment with greater quantities of acetone. Room temperature $16\frac{1}{2}^{\circ}\text{C}$. The samples from the pipette gave the following values: -

2	0,629 ‰
4	0,624 ‰
6	0,615 ‰
8	0,620 ‰
Average	0,622 ‰

The weighed samples: -

1	68,8 mg blood contained	43,3 γ acetone =	0,629 ‰
3	84,4 " " "	50,3 γ " =	0,596 ‰
5	113,4 " " "	67,8 γ " =	0,598 ‰
7	106,0 " " "	67,3 γ " =	0,635 ‰
9	80,2 " " "	46,9 γ " =	0,585 ‰
Average =			0,609 ‰

The weighed samples give somewhat lower values than those sucked up with the pipette. This is obviously due to the fact that the blood was in the first case reckoned according to weight, and in the second according to volume. If the sp. g. of the blood is taken as 1,05 and the weighed quantities are

¹⁾ 1 γ = 0,001 mg.

re-calculated accordingly, we get as the average for the samples in Exp. 1, 0,384 ‰ and in Exp. 2, 0,639 ‰ — in the first case somewhat lower, in the second somewhat higher values than those of the measured samples. The samples measured with the pipette give considerably more regular results than the weighed samples. The measurement with the pipette is further much more economical of time than the weighing and is to be preferred.

In continuation of his report Prof. RAMBERG proceeds: -

»I cannot omit to point out the contradiction between the author's careless treatment of the general postulates of the sample-taking and the exaggerated demand for accuracy in the actual measuring of the sample, which makes him for this purpose recommend the use of a precision regulator. What object is served by defining with the greatest precision the *quantity* of a sample when no sufficient guarantee has been obtained that its *quality* is defined with an accuracy corresponding to that of the estimation of the quantity? The tendency to introduce into a method a factor of a precision which does not stand in reasonable correspondence with the latitude of error conditioned by other factors of the method is rightly regarded as a sign of scientific immaturity.»

In no place in my treatise is it stated that the use of the WEICHARDT regulator involves an attempt to »define with the greatest precision» the quantity of blood collected. The name »precision regulator» may possibly suggest that an exact result is the object. But anyone who has used this regulator is perfectly well aware that its advantages do not lie above all in a more accurate measurement. In this respect the *pipette* plays the chief part. The same accuracy *may* be obtained by ordinary suction. The reason why I have recommended the instrument is that it gives this measurement so infinitely more *rapidly* and *surely* and therefore without the trouble and difficulty associated with the ordinary method. And the advantage of this surer and more rapid suction ought not to be denied by those who consider that the evaporation that takes place during fractions of a minute can invalidate the method.

Prof. RAMBERG doubts whether it is convenient to hold the burner in the hand in the distillation and moderate the heat by lowering and raising it. »In any case the prescription of a definite time of distillation (100 sec.) is hereby rendered

completely illusory. The intention of this prescription must in the first place be to get an approximately constant quantity of fluid distilled over (and moreover to leave time for the complete decomposition of the aceto-acetic acid); but since the quantity of the distillate is determined not only by the time of distillation but also by the supply of heat per unit of time it is evident that the object in view is not attained by the method given by the author.*

Here is an obvious misunderstanding on the part of Prof. RAMBERG. The object of fixing a distillationtime of 100 secs. is by no means in the first place to get a constant quantity of fluid distilled over, for the distillation of a couple of ccm. more or less of water does not perceptibly influence the result of the estimation. The purpose of this condition was to ensure a time of distillation that shall guarantee that *all the acetone* succeeds during the boiling in passing over into the alkaline iodine solution. But my experiments shew that this already takes place quite satisfactorily after 60 secs. boiling. However to leave a safe margin I have recommended a still longer time, namely 100 secs. During this period all the acetone succeeds in passing over even if the supply of heat varies within wide limits. The maintenance of the rattling sound however guarantees that this supply of heat does not fall below a certain minimum. It need hardly be pointed out that here in a distillation there is no necessity whatever to observe the same careful conditions of boiling as e. g. in a sugar estimation according to BANG. In this case it is quite unnecessary to attempt to keep the supply of heat constant. Nothing would be gained by that. Moreover had Prof. RAMBERG himself carried out a single blood-distillation of the kind in question he would certainly not have failed to notice that in order to avoid strong frothing of the blood one must during the whole distillation carefully 'moderate the supply of heat by raising and lowering' the burner.

In his examination of the process of titration Prof. RAMBERG after a long argument comes to the conclusion *'that the method given by the author for the carrying out of the titration is correct, if the titer of the hyposulphite solution is exactly correct* (cp. however what is said below concerning the clearness of the final reaction), and that *an error in the titer of the iodine solution has no influence upon the result, provided*

that the normality of both solutions and the loss of iodine remain unchanged during the whole series of experiments.»

In Prof. RAMBERG's opinion therefore the titration result depends in the first instance upon the accuracy of the titer of the hyposulphite solution. He does not consider that the dilution of an $n/10$ hyposulphite solution with water newly distilled from a glass apparatus to ten or twenty times the volume gives with sufficient certainty and accuracy an $n/100$ or $n/200$ solution respectively. A single distillation does not give the water sufficient pureness, it should be subjected to a twofold distillation with the addition of permanganate and baryta. On account of its uncertainty the hyposulphite solution »should be tested several times daily by reference to a reliable standard solution«.

In my titrations, which have certainly amounted to several thousands in number, I have, with the preparation and the control recommended, extremely seldom come across errors which might be referred to irregularities in the titer of the thiosulphate solution. Test experiments have shown that water distilled according to the method given by me is of such a pureness that by dilution with it the desired titer may be obtained with all necessary accuracy. And it is quite pointless to subject to re-distillation water which by test experiment has already been shown to answer all demands. But of course this re-distillation becomes necessary if test experiments show that the water available gives too great errors.

On the change of colour Prof. RAMBERG further remarks: -

»The author does not seem to know that the colour-change in micro-iodometric titration is much more clearly defined when the final titration is carried out with iodine solution (i. e. with the blue coloration *appearing*) than when it is undertaken with hyposulphite solution, i. e. with the iodine starch colour *vanishing*. If, like the author, one takes the trouble to use and read off a microburette divided into $1/50$ ccm. one should also see to it that the final reaction obtained is so well defined that the accurate burette reading will not become illusory. It is further somewhat surprising that the author does not seem to have noticed what an important influence the method of preparation of the starch solution used may have upon the clearness of the colour-change in titrating with strongly diluted solutions«.

With the use of a 1 % aqueous solution of starch the change can be determined with an accuracy of somewhat less than $\frac{1}{2}$ a drop of $n/200$ thiosulphate solution. This sensitiveness is in itself so great that no change in the method is in the slightest degree called for. On the other hand this sensitiveness fully defends the use of a microburette which can be read to an accuracy of $\frac{1}{2}$ a drop (0,01 ccm.). A greater sensitiveness in the change of colour would necessitate a still more accurate burette reading. (Cp. above: »The tendency to introduce into a method a factor of a precision which does not stand etc.»).

I originally published only one series of twelve estimations of the acetone quantity in blood. However I give here certain other series of estimations which fully show that the error lies within the limits formerly assigned.

Experiment 3.

To defibrinised cow's blood a certain quantity of acetone was added with the pipette. For the preparation of the solutions in the first and last series I used an ordinary measuring pipette of 1 ccm. capacity, graduated in 0,02 ccm. For the other series a smaller pipette of 0,1 ccm. capacity was used, graduated in 0,01 ccm. The volume of the acetone was reckoned by weight. The acetone was estimated in 0,1 ccm. of blood taken directly from the flask with a 0,1 ccm. pipette. Before the addition of the acetone there was found in the blood a maximum of 0,005 ‰ acetone.

Calculated quantity γ	79,6	39,8	31,8	19,9	15,9	8,0
Quantity found γ	77,1	39,9	32,7	18,9	14,4	8,0
	77,1	39,4	30,3	19,4	15,4	8,0
	77,0	41,3	30,7	19,6	15,9	7,5
	76,7	39,4	30,3	19,1	16,8	7,5
	73,8	40,4	32,2	19,8	16,1	7,7
Average γ	76,3	40,1	31,2	19,4	15,7	7,7

My renewed examination of the method has therefore led to a verification of its practicability. The only detail in which I have considered that I ought to introduce any change is in the matter of the sample-taking. The blood was taken up with

the pipette directly from the wound instead of from the watch-glass.

Scientists who have seen the method at work or have themselves worked with it have already sent in reports as to its practicability. The following statements are quoted.

Prof. KROGH writes (l. c.): »The reliability and accuracy of the method within the limits assigned by the author are as far as I am concerned quite satisfactorily established.»

Dr. H. I. BING¹⁾ says: »My own tests have shown that the method is rapid and easy to carry out and sufficiently reliable.

Dr. M. LAURITZEN²⁾ says in review: »I have had opportunity of convincing myself of the accuracy of WIDMARK'S method and have made clinical use of it. In analysing blood, if a certain quantity of acetone be added that quantity will be found. Double analyses give a satisfactory agreement in the results.»

Further Prof. HENRIQUES has written to me: »As for the micromethod in question, I can state, on the ground of experiments undertaken at the Physiological Laboratory of the University of Copenhagen, that the method is both easy to carry out and gives astonishingly accurate results.»

III. Of the fall in concentration of the acetone in the blood.

If a certain quantity of acetone is introduced into the body and the acetone concentration in the blood is then examined at varying intervals of time, different values in the acetone concentration will be obtained according to the time that has elapsed from the moment when the substance was added. The curve described by the values for these estimations will in the following be called *the concentration curve*. In general we can distinguish in it a rising and a falling part. When in the following pages we speak of the fall of the concentration curve we mean the fall in concentration that takes place in the given time, and therefore not the fall in concentration between two different points within the organism. And when we speak of *the velocity of fall* this expression refers, unless otherwise stated, to the concentration-fall as thus defined.

¹⁾ Ugeskrift for Laeger, 1917, 79, p. 1579.

²⁾ Nordisk Tidskrift for Terapi, 1917, 13 p. 370.

The experiments have been carried out partly on human beings, partly on rabbits. In the former case the acetone was introduced per rectum, in the latter usually by subcutaneous injection under the skin of the back.

Since the acetone disappears very slowly from the organism the experiments have as a rule extended over a period of time exceeding 24 hours, and the blood-samples have been taken at first with intervals of minutes and afterwards with intervals of some hours. The quantity of acetone administered was not so great that narcosis supervened. The concentration in the blood never exceeded 1 per mille. In every experiment the normal percentage of volatile iodine-binding substances in the blood was estimated before the injection. They in no case exceeded a concentration corresponding to 0,01 per mille acetone.

A. The experiments.

In all the tables here given the first column shows the time at which the blood-sample was taken, the second the time in minutes that had elapsed after the injection, and the third the acetone concentration of the blood, in 0/00.

Experiment 4.

Jan. 17—18, 1918. Rabbit A, weight 2470 grammes. Subcutaneous injection at 10,15 a. m. of 1729 mg. of acetone in 20 ccm. solution, corresponding to 0,70 mg. per gramme of bodily weight.

Table 4.

	Hour	Time	Conc. 0/00
1 17/1	10 h. 20' a. m.	5	0,290
2	10 h. 25' >	10	0,440
3	10 h. 31' >	16	0,567
4	10 h. 40' >	25	0,639
5	11 h. 0' >	45	0,673
6	11 h. 23' >	68	0,702
7	12 h. 0' m.	105	0,620
8	2 h. 53' p. m.	278	0,460
9	4 h. 33' >	378	0,382
10	6 h. 07' >	472	0,315
11	8 h. 14' >	599	0,247

	Hour.	Time	Conc. ‰
12	11 h. 35' p. m.	800	0,169
13 18/1	10 h. 20' a. m.	1445	0,048
14	11 h. 55' ,	1540	0,041

Experiment 5.

Jan. 25—26, 1918. Rabbit H, weight 2065 grammes. Intraperitoneal injection on the 25th at 10,34 a. m. of 1446 mg. of acetone in 20 ccm. solution, corresponding to 0,70 mg. per gramme of bodily weight.

Table 5.

	Hour	Time	Conc. ‰
1 25/1	10 h. 36' a. m.	2	0,092
2	10 h. 44' >	10	0,271
3	10 h. 52' >	18	0,513
4	11 h. 2' >	28	0,648
5	11 h. 17' >	43	0,675
6	11 h. 38' >	64	0,653
7	11 h. 57' >	83	0,590
8	1 h. 43' p. m.	189	0,484
9	2 h. 41' >	247	0,431
10	5 h. 15' >	401	0,310
11	8 h. 20' >	586	0,203
12 26/1	11 h. 50' a. m.	1516	0,034
13	1 h. 30' p. m.	1616	0,019

Experiment 6.

Jan. 31—Febr. 1, 1918. Rabbit I, weight 1940 grammes. On Jan. 31 at 10,37 a. m. 1358 mg. of acetone were administered per rectum, an amount corresponding to 0,70 mg. of acetone per gramme of bodily weight.

Table 6.

	Hour	Time	Conc. ‰
1 31/1	11 h. 27' a. m.	50	0,697
2	1 h. 15' p. m.	158	0,601
3	3 h. 05' >	268	0,499
4	5 h. 21' >	404	0,393
5	8 h. 18' >	581	0,326
6	10 h. 45' >	728	0,292

	Hour	Time	Conc. ‰
7 1/2	10 h. 15' a. m.	1418	0,132
8	1 h. 50' p. m.	1633	0,064

Experiment 7.

Febr. 5—6, 1918. Rabbit L, weight 2150 grammes. Subcutaneous injection on Febr. 5 at 10,30 a. m. of 1505 mg. of acetone. in 20 ccm. solution, corresponding to 0,70 mg. per gramme of bodily weight.

Table 7.

	Hour	Time	Conc. ‰
1 5.2	10 h. 35' a. m.	5	0,404
2	10 h. 55' >	25	0,704
3	11 h. 15' >	45	0,728
4	11 h. 56' >	86	0,728
5	1 h. 15' p. m.	165	0,631
6	2 h. 30' >	240	0,559
7	4 h. 53' >	383	0,402
8	7 h. 35' >	545	0,319
9	10 h. 0' p. m.	690	0,269
10 6.2	10 h. 15' a. m.	1425	0,094
11	11 h. 57' >	1527	0,056
12	2 h. 40' p. m.	1690	0,032

Experiment 8.

Febr. 6—7, 1918. Rabbit M, weight 1575 grammes. Subcutaneous injection Febr. 6 at 10,37 a. m., 1103 mg. acetone in 10 ccm. solution, corresponding to 0,70 mg. per gramme of bodily weight.

Table 8.

	Hour	Time	Conc. ‰
1 6.2	10 h. 50' a. m.	13	0,358
2	11 h. 26' >	49	0,724
3	1 h. 18' p. m.	161	0,636
4	2 h. 35' >	238	0,574
5	4 h. 53' >	376	0,496
6	10 h. 35' >	718	0,348
7 7.2	10 h. 23' a. m.	1426	0,116
8	11 h. 55' >	1518	0,102
9	2 h. 17' p. m.	1660	0,082

Experiment 9.

Febr. 18—19, 1918. Rabbit O, weight 1970 grammes. 1379 mg. in 20 ccm. solution subcutaneously injected on Febr. 18 at 10,25 a. m., corresponding to 0,70 mg. per gramme of bodily weight. The animal was without food during the whole experiment. Quantity of urine during experiment about 100 ccm.

Table 9.

	Hour	Time	Conc. ‰
1 18/2	11 h. 6' a. m.	41	0,653
2	11 h. 52' >	87	0,692
3	1 h. 11' p. m.	166	0,632
4	3 h. 32' >	307	0,537
5	11 h. 11' >	766	0,355
6 19/2	11 h. 25' a. m.	1500	0,218
7	2 h. 0' p. m.	1655	0,192

Experiment 10.

Febr. 11—12, 1918. Subject of experiment E. W. Bodily weight 73 kg. Per rectum at 10,25 a. m. 16 grammes of acetone in 500 ccm. solution, corresponding to 0,22 mg. per gramme of bodily weight.

Table 10.

	Hour	Time	Conc. ‰
1 11/2	10 h. 33' a. m.	8	0,169
2	10 h. 38' >	13	0,240
3	10 h. 57' >	32	0,254
4	11 h. 18' >	53	0,264
5	11 h. 45' >	80	0,264
6	1 h. 59' p. m.	214	0,244
7	4 h. 17' >	352	0,227
8	6 h. 54' >	509	0,196
9	9 h. 32' >	667	0,182
10	10 h. 55' >	750	0,179
11 12/2	9 h. 20' a. m.	1375	0,136
12	11 h. 18' >	1493	0,102
13	1 h. 20' p. m.	1615	0,100
14	4 h. 45' >	1820	0,080

B. Analysis of the results.

In all the experiments the falling part of the acetone curve shows a regular course. A glance at the graphical representations shows that the curve is of a logarithmic nature. If in the curve we substitute the logarithmic for the concentration-values the observations in the falling part of the curve arrange themselves in a straight line according to the expression:

$$\ln y = \ln a - bx \quad (1)$$

The original curve therefore represents the equation

$$y = a \cdot e^{-bx} \quad (2)$$

More conveniently expressed the equation takes on the following form:

$$c_t = c_o \cdot e^{-\alpha t} \quad (3)$$

where

c_t = the concentration at the time t ;
 c_o = the initial concentration;
 α = a constant.

By carrying over the expression in the form (1) the two constants c_o and α can now be determined by the method of least squares. Moreover by the same method the agreement between the values calculated from this formula and the observed values can be noted. In all the experiments the concentration is expressed in per mille, the time in minutes. In the calculation the observations have been carried to the third decimal place.¹⁾

¹⁾ In general I have made it a rule to include so many figures that the last on account of the error of observation can make no claim to accuracy while the next to the last may be regarded as practically correct. See KOHLRAUCH: Lehrbuch d. prakt. Phys., 12th edition, 1914, p. 31.

Experiment 4.

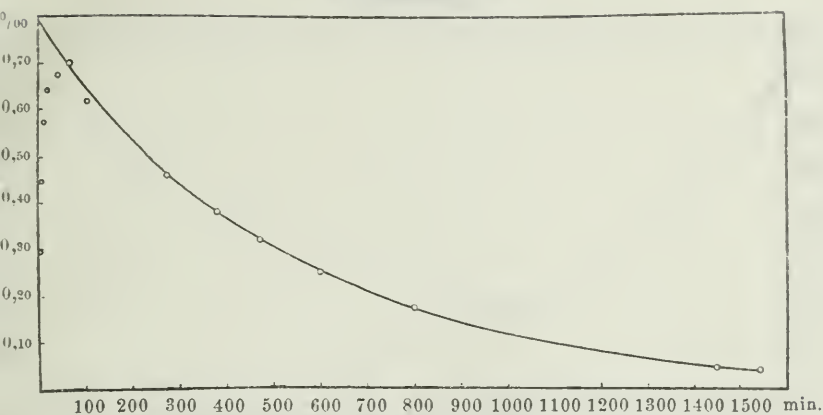


Fig. 1. Experiment 4. Abscissa = time; Ordinata: concentration of acetone in blood.

$$c_0 = 0.791; \quad \alpha = 0.00194.$$

Table 11.

N:o	t (min.)	c (obs.)	c (calc.)
5	68	0,702	0,689
6	105	0,620	0,646
7	278	0,460	0,461
8	378	0,382	0,380
9	472	0,315	0,316
10	599	0,247	0,248
11	800	0,169	0,168
12	1445	0,048	0,048
13	1540	0,041	0,040

Experiment 5.

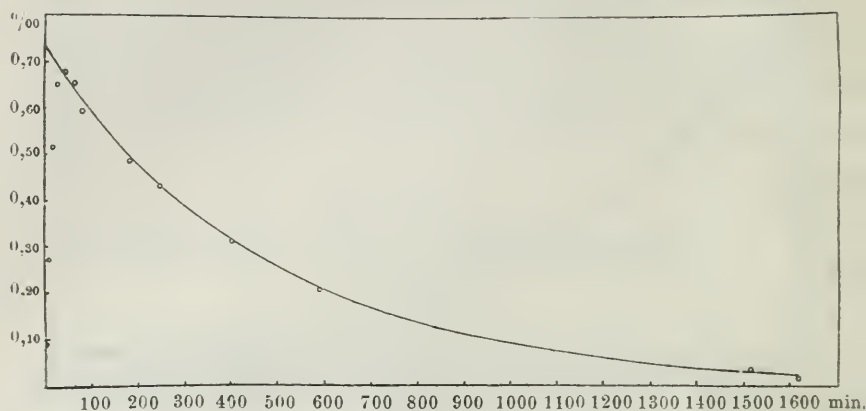


Fig. 1. Experiment 5.

$$c_0 = 0.731; \quad \alpha = 0.00215.$$

Table 12.

N:o	t (min.)	c (obs.)	c (calc.)
5	43	0,675	0,667
6	64	0,653	0,637
7	83	0,590	0,612
8	189	0,484	0,488
9	247	0,431	0,430
10	401	0,310	0,309
11	586	0,203	0,209
12	1516	0,034	0,028
13	1616	0,019	0,023

Experiment 6.

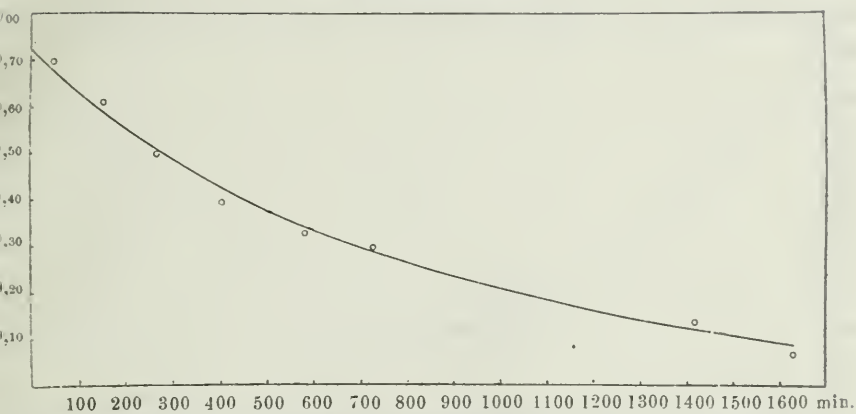


Fig. 3. Experiment 6.

$$c_o = 0,720; \quad \alpha = 0,00130.$$

Table 13.

N:o	t (min.)	c (obs.)	c (calc.)
1	50	0,697	0,673
2	158	0,601	0,586
3	268	0,499	0,505
4	404	0,393	0,427
5	581	0,326	0,338
6	728	0,292	0,280
7	1418	0,132	0,114
8	1633	0,064	0,086

Experiment 7.

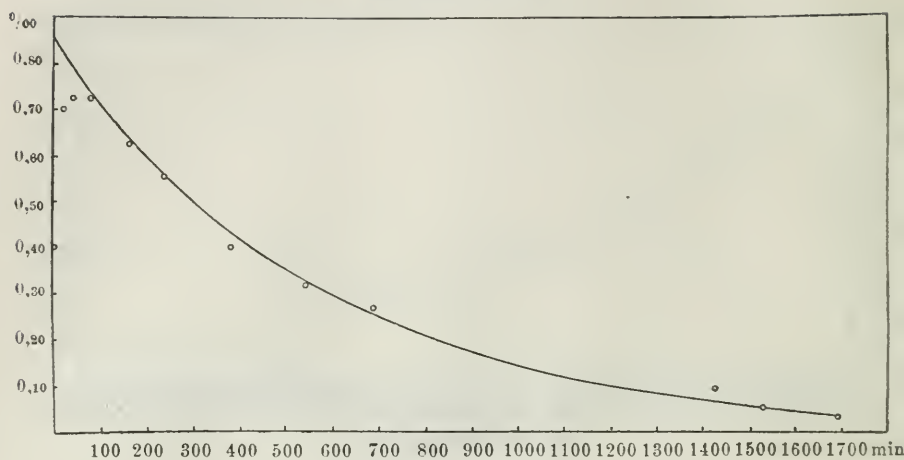


Fig. 4. Experiment 7.

$$c_o = 0,857; \quad \alpha = 0,00178.$$

Table 14.

N:o	t (min.)	c (obs.)	c (calc.)
4	86	0,728	0,736
5	165	0,631	0,639
6	240	0,559	0,559
7	383	0,402	0,434
8	545	0,319	0,325
9	690	0,269	0,251
10	1425	0,094	0,068
11	1527	0,056	0,056
12	1690	0,032	0,042

Experiment 8.

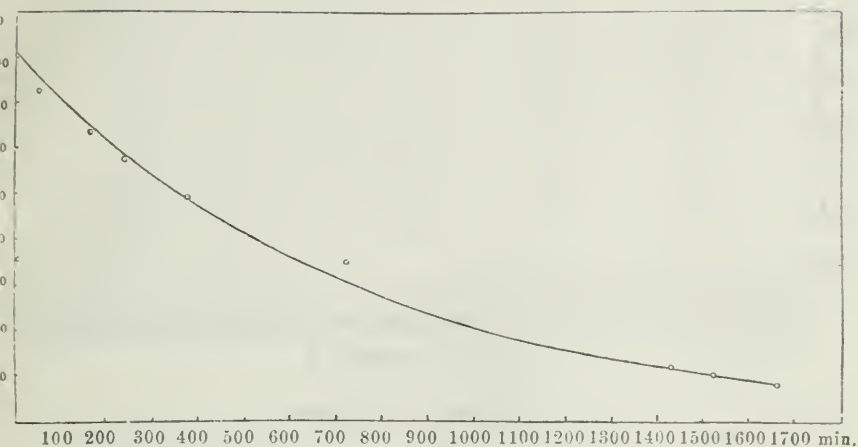


Fig. 5. Experiment 8.

$$c_0 = 0,811; \quad \alpha = 0,00136.$$

Table 15.

No	t (min.)	c (obs.)	c (calc.)
2	49	0,724	0,759
3	161	0,636	0,651
4	238	0,574	0,587
5	376	0,496	0,487
6	718	0,348	0,306
7	1426	0,116	0,116
8	1518	0,102	0,103
9	1660	0,082	0,085

Experiment 9.

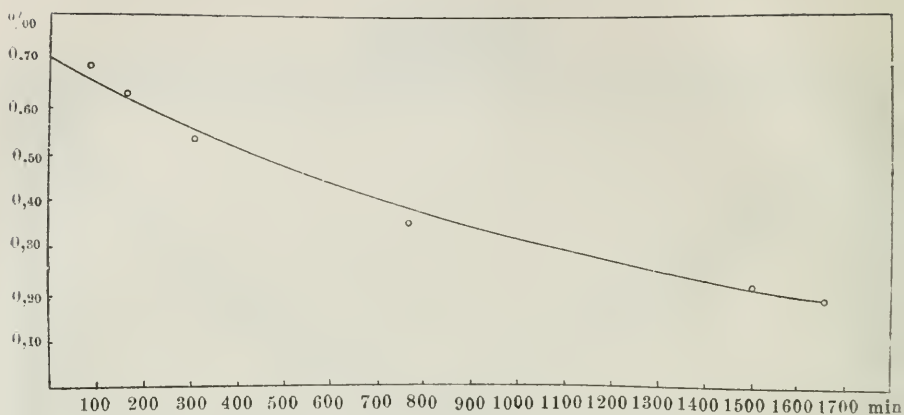


Fig. 6. Experiment 9.

$$c_o = 0,707; \quad \alpha = 0,00080.$$

Table 16.

N:o	t (min.)	c (obs.)	c (calc.)
2	87	0,692	0,660
3	166	0,632	0,627
4	307	0,537	0,553
5	766	0,355	0,383
6	1500	0,218	0,213
7	1655	0,192	0,188

Experiment 10.

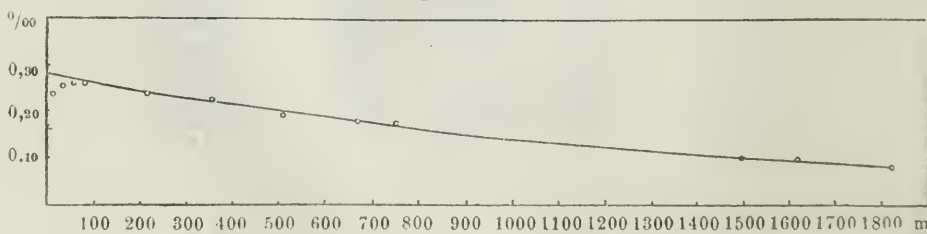


Fig. 7. Experiment 10.

$$c_o = 0,283; \quad \alpha = 0,000648.$$

Table 17.

N:o	t (min.)	c (obs.)	c (calc.)
5	80	0,264	0,268
6	214	0,244	0,246
7	352	0,227	0,225
8	509	0,196	0,203
9	667	0,182	0,184
10	750	0,179	0,174
11	1375	0,136	0,117
12	1493	0,102	0,108
13	1615	0,100	0,099
14	1820	0,080	0,087

If the mean error of observation (F) be calculated in the usual way according to the formula

$$F = \pm \sqrt{\frac{\sum A^2}{n-m}}$$

where A is the deviation between observation and calculation, n = the number of observations, and m = the number of unknown factors in the equation, the following values are obtained for the various experiments:

Table 18.

Experiment	F (‰)
4	$\pm 0,011$
5	$\pm 0,011$
6	$\pm 0,023$
7	$\pm 0,018$
8	$\pm 0,024$
9	$\pm 0,023$
10	$\pm 0,008$

In estimations according to the method here used the mean error of the single estimation amounts to about 0,02 ‰. With much practice however the error may be reduced somewhat. The table shews that the mean error of observation is of about the same extent and that consequently the observations are in excellent agreement with the calculated values. The factors

that cause the concentration to deviate from these values are therefore exceedingly small. I accordingly consider myself authorised in drawing the conclusion that *the fall in concentration in the blood is at any moment proportional to the existing concentration.*

Since the blood acetone with its lengthy changes of concentration may be considered to be in approximate equilibrium of diffusion with the acetone in the tissues, the above rule may be regarded as applying to the acetone supply of the whole body. In the formula

$$a_t = a_o \cdot e^{-\alpha t}$$

a_o denotes the initial acetone quantity a_t the quantity remaining in the organism at the time t .

At the time t the diminution of the body's supply of acetone (A) is

$$\begin{aligned} A &= a_o - a_t \\ A &= a_o(1 - e^{-\alpha t}) \end{aligned}$$

The fall in concentration of the acetone in the blood therefore follows the law familiar from chemistry in connexion with the fall in concentration of a substance which is converted according to the monomolecular reaction, for

$$c_t = c_o \cdot e^{-\alpha t}$$

is, as is well-known, only another way of formulating the familiar expression for this reaction and the equation can by a simple transformation be brought to the more familiar form

$$\alpha = \frac{1}{t} \ln \frac{C}{C-x}$$

where α is the coefficient of velocity, C the initial concentration, and $C-x$ the concentration at the time t .

From the two constants c_o and α important conclusions can now be drawn concerning the acetone concentration in the blood.

C. Significance of the constant c_0 .

One of the earliest problems in the study of the concentration of the indifferent narcotics in the blood is the relation between this concentration and the absolute quantity of the substance present in the body.

On the basis of our knowledge of the way in which these substances become diffused within the organism we may regard it as *a priori* probable that in one and the same individual, with a uniform state of nutrition and an equilibrium of diffusion, a definite proportion will exist between the absolute quantity of the substance in the system and its concentration in the blood.

In the case when the substance is either not at all or else only extremely slowly consumed in or eliminated from the system, a direct estimation of the concentration of the substance in the blood — after the whole of the quantity administered has been absorbed and an equilibrium of diffusion has been set up — is sufficient to make clear the relationship between the concentration in the blood and the absolute quantity of the substance present.

But if on the other hand the substance is already noticeably diminished after a few minutes, this method cannot give the desired information. For a time after administration the concentration in the blood varies considerably, according to the method of administration. If the subject of the experiment is allowed to receive the substance through slow resorption, a part will already have vanished from the system before the resorption is concluded and a definite moment can never be obtained at which a known quantity of the substance is present in the system under equilibrium of diffusion. If, on the other hand, the substance is allowed to pour rapidly into the blood, e. g. through intravenous injection, a similar source of error exists here also, for with rapid administration quite a long time must elapse before an equilibrium of diffusion can be set up between the substance in the blood and in the tissues. During this period the concentration in the blood is too high and at the same time the absolute quantity of the substance is changed. The absolute quantity of the substance therefore undergoes noticeable changes during the time requisite either for resorption or for equilibrium of diffusion.

Since therefore single blood estimations cannot give satisfactory results, it seems to me more suitable to calculate the concentration at the moment of injection from all the values of the falling part of the curve, assuming that the acetone curve from this moment falls in the manner indicated by the formula and that at the moment of injection all the given quantity of acetone immediately distributes itself and appears *in equilibrio* in blood and tissues. Certainly this method of procedure is not free from objections either. Even in this case the values obtained depend upon the above-mentioned assumption. During the first 30—60 minutes after a subcutaneous injection the whole quantity of acetone is not distributed over the whole organism. This time is however so short that approximation is permissible. The error works in the direction of making the values at the initial concentration somewhat too high.

The calculation of the theoretical initial concentration referred to is most easily done if — as has been the case in all the experiments carried out — the time is reckoned from the moment of injection. If this moment is observed, the constant c_0 gives the required value directly.

In tables 19 and 20 a number of determinations of c_0 are shewn. In the second, third, and fourth columns of the tables will also be found statements of the subject's weight and of the quantity of acetone obtained, the latter expressed both in absolute quantity (a) and in relation to the bodily weight.

We can now calculate the volume to which the amount of acetone present in the body must be diluted in order that we may obtain an acetone solution of the same concentration as that present in the blood. We shall call this the *reduced bodily volume* and shall in the following denote it by the letter m .

We get

$$m = \frac{a}{c}$$

where a denotes the quantity of acetone by weight present in the body at a certain moment, and c the concentration in the blood at the same time. For the calculation we use the values a_0 and c_0 , i. e. the quantity of acetone administered and the calculated initial concentration. The reduced bodily volu-

me is conveniently expressed for rabbits in ccm. and for human beings in litres. These values naturally apply only to acetone and to substances having exactly the same conditions of solubility as acetone.

Table 19.

Rabbits.

Experiment	Bodily weight in g. (p)	Quantity of acetone, mg		C ₀ ‰	Notes
		absolute (a)	per g. of bodily weight		
4	2470	1729	0,70	0,79	Subcutaneous injection.
5	2065	1446	0,70	0,73	Intraperitoneal injection.
6	1940	1358	0,70	0,72	Per os.
7	2150	1505	0,70	0,86	Subcutaneous injection.
8	1575	1103	0,70	0,81	„ „
9	1970	1379	0,70	0,71	„
16	2002	766	0,38	0,46	Intravenous injection.
12	1950	683	0,35	0,40	„ „

Table 20.

Subjects E. W. and B. J.

Experiment	Bodily weight kg. (p)	Quantity of acetone, mg		C ₀ ‰	Notes
		absolute (a)	per g. of bodily weight		
19 (1917) ¹⁾ . .	83	8,000	0,096	0,131	E. W. (per os).
20 (1917) ¹⁾ . .	83	9,500	0,114	0,150	„ „
21 (1917) ¹⁾ . .	83	16,000	0,193	0,251	„ „
22 (1917) ¹⁾ . .	63	8,000 ²⁾	0,127	0,158	B. J. „
10 (1918) . . .	73	16,000	0,219	0,283	E. W. (per rectum).

¹⁾ Experiment reproduced from WIDMARK: Acetonkonc. i blod etc.

²⁾ An error has crept into the dissertation: the acetone taken amounted to 10 ccm., not grammes as is there stated.

The values for the reduced bodily volume are given in the second column of tables 21 and 22.

Table 21.

Experiment	Rabbits Reduced bodily volume (m) ccm	$\frac{m}{p}$
4	2185	0,88
5	1978	0,96
6	1886	0,97
7	1756	0,82
8	1362	0,86
9	1950	0,99
16	1665	0,83
12	1729	0,89

Table 22.

Subjects E. W. and B. J.

Experiment	Reduced bodily volume	$\frac{m}{p}$
19 (1917) E. W.	61	0,74
20 (1917) E. W.	63	0,76
21 (1917) E. W.	64	0,77
22 (1917) B. J.	51	0,80
10 (1918) E. W.	57	0,77

For the purpose of obtaining a survey of the variations between reduced bodily volume and bodily weight in the different experiments this quotient $\left(\frac{m}{p}\right)$ will be given in the third column of the tables. It is throughout greater in rabbits than in human beings. The individual variations are rather great. In rabbits highest value 0,99, lowest 0,82, average 0,90. In the two subjects of experiment highest value 0,80, lowest 0,74, average 0,77. The reason for this variation is to be sought in several directions: more abundant adipose tissues and more powerful frame in certain individuals, in rabbits the contents of the alimentary canal also probably play an important part. The contents of the stomach alone constitute with normal ventricle filling about 10 % of the bodily weight. The variation is of course to be ascribed in part to the error of the method and the uncertainty in the calculation of c_0 .

It may now with reasonable probability be assumed that the reduced bodily volume remains at least approximately constant in one and the same individual during shorter periods of time, and that the distribution of the acetone over the tissues remains for the most part unchanged. *With this knowledge it then becomes easy to calculate from the acetone concentration of the blood the quantity of acetone present in the body according to the expression:*

$$a = c \cdot m$$

where a = the absolute quantity of acetone;

c = the acetone concentration of the blood;

m = the reduced bodily volume.

In a diabetic of 73 kg. weight with $m = 57$ litres and 0,10 % free acetone in the blood there would accordingly be found a total quantity of 5,7 g. acetone in the body.

Using an average for the quotient in the third column of the tables we can also approximately calculate from the bodily weight the amount of acetone in the body.

D. Significance of the coefficient α .

The coefficient α in the formula

$$C_t = c_0 \cdot e^{-\alpha t}$$

gives the velocity with which the acetone concentration in the blood falls. In the following we shall term this the *velocity of fall*. This expression refers in the first instance to the concentration curve. Since the same coefficient also gives the velocity with which the curve for the absolute quantity of acetone present in the body falls, the same term will also be used when an absolute quantity of acetone is in question.

In the various experiments on rabbits the velocity of fall was as follows:

Table 23.

Experiment	α
4	0,00194
5	0,00215
6	0,00130

Experiment	α
7	0,00178
8	0,00136
9	0,00080 ¹⁾

From further experiments we give in addition the following values, which however are not calculated from so many observations as in the above experiments and are consequently not quite so accurately determined.

Table 24.

Experiment	α
13	0,00132
16	0,00164
12	0,00160

The velocity of fall therefore varies considerably in the different subjects of experiment. The highest value for α is 0,00215, the lowest 0,00080, the latter in a starving rabbit.

In my own case the value obtained was 0,000648. Other experiments also show that the velocity of fall is throughout less great in human beings than in rabbits.

The statements here made are only intended to give an approximate idea of the extent of the velocity of fall. In a later work we shall examine in greater detail the reasons for the great variation in it.

A knowledge of the law according to which the acetone vanishes from the organism renders possible the calculation of a few factors that are of interest for the narcosis theory. Since however the degree to which other indifferent narcotics also follow the logarithmic law has not yet been sufficiently investigated, we can for the present extend the application of these calculations only to acetone.

1. If a certain quantity of acetone is *continuously* introduced into the system there must appear after a time an approximate state of equilibrium in which the supply and the loss are equally great. The constant supply then forms in the

¹⁾ In this experiment, on a starving rabbit, the graphical representation (Fig. 6) shows that the velocity of fall diminished during the latter part of the experiment.

system a constant quantity of acetone (and hence a constant concentration in the blood) which stands in a definite relation to the supply. We ask then: If B mg. of acetone are introduced per unit of time, how great will be the supply of acetone (A) in the system, and what will be the acetone concentration of the blood (C)?

It is assumed that the quantity of urine is not meanwhile increased beyond the normal.

Loss and supply of acetone will at every moment neutralise each other. Hence

$$Bdt = Aadt$$

or

$$A = \frac{B}{a}$$

The acetone concentration of the blood is obtained by dividing by the value for the reduced bodily volume. Thus

$$C = \frac{B}{a \cdot m}$$

An experiment of this nature can be carried out e. g. by permanent intravenous injection or by drop-clyster. For the inhalation of acetone through the lungs the expression is not available, because the elimination through the lungs, which is one of the principal factors affecting the fall in concentration, ceases at the inhalation. We shall come back to this special case later. Another special case is that in which acetone is continuously formed within the organism itself.

The following example will throw light upon this case. Supposing that a diabetic with the coefficients

$$\begin{aligned} a &= 0,00065 \text{ and} \\ m &= 57 \text{ litres} \end{aligned}$$

has 0,10 % free acetone in the blood. The question is how much acetone (B) is formed per minute. The absolute quantity of acetone (A) is $57000 \cdot 0,10 = 5,700$ mg. Consequently:

$$\begin{aligned} B &= 5700 \cdot 0,00065; \\ B &= 3,7 \text{ mg.} \end{aligned}$$

This corresponds to a production of about 5.3 g. per 24 hours.

In this example I have assumed that the acetone production in the diabetic organism has risen, while the velocity of fall — the power to get rid of the acetone — has remained the same as that of the healthy organism. This is however an assumption the correctness of which we have no right to take for granted *a priori*. It is of course not impossible that it is α that is reduced or perhaps that both factors are changed. The extent of the velocity of fall should be measured in less serious cases of diabetes.

2. If the acetone is introduced discontinuously, i e. is administered in several portions separated by a definite interval

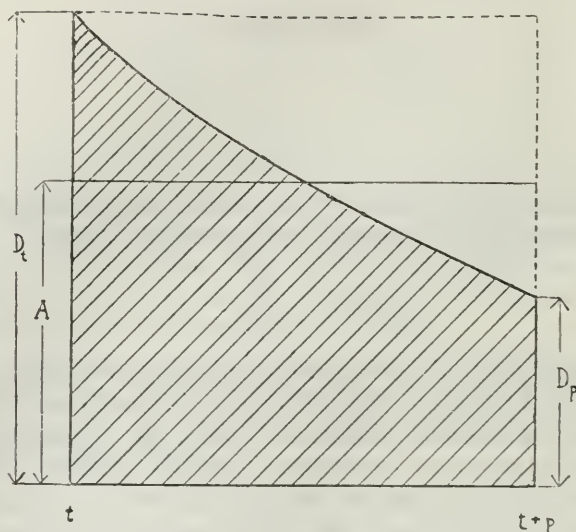


Fig. 8.

of time, after a certain period the supply of acetone in the system will come practically to fluctuate about a certain mean value, and the curve for the acetone concentration in the blood will take an undulating course. The mean value about which the body's supply of acetone will fluctuate may be calculated in the following way.

Let it be assumed that at the time t there is in the system D_t mg. acetone (Fig. 8). After an interval of p minutes the quantity has sunk by B mg. to the value D_p . An injection of B mg. at this moment will evidently restore the amount originally present at the time t (D_t mg.). After another interval of p minutes follows a fresh injection of B mg., and

so on. We assume that the supply of acetone during the interval p will oscillate about the mean value A mg.

The shaded part of the figure will have the same area as the rectangle $p A$. Hence

$$p A = \int_0^p D_t \cdot e^{-\alpha t} \cdot dt;$$

and after integration

$$D_t = \frac{p \alpha A}{1 - e^{-\alpha p}}$$

Now

$$B = D_t - D_p = \frac{p \alpha A}{1 - e^{-\alpha p}} - \frac{p \alpha A \cdot e^{-\alpha p}}{1 - e^{-\alpha p}};$$

or

$$B = p \alpha A;$$

and

$$A = \frac{B}{p \alpha}.$$

The blood acetone concentration will be

$$C = \frac{B}{p \alpha m}.$$

If we put $p = 1$ we obtain the same expression as in the previous case. The acetone concentration therefore — as might indeed have been foreseen — will fluctuate about the same mean value whether the injection is continuous or discontinuous provided that the calculated quantity of acetone administered per unit of time remains the same.

With the discontinuous injection the absolute quantity of acetone within the organism will fluctuate between the maximum (D_t):

$$\frac{p \alpha A}{1 - e^{-\alpha p}}$$

and the minimum (D_p):

$$\frac{p \alpha A \cdot e^{-\alpha p}}{1 - e^{-\alpha p}}$$

In this calculation it is assumed that the quantity of acetone at every injection immediately passes into and is distributed among the tissues. The average however will be the same if the distribution proceeds more slowly. The maxima and minima on the other hand may acquire somewhat different values. With injection of acetone e. g. every half-hour into a rabbit or human being these fluctuations will become so small for concentrations under 1 per mille that they can hardly be demonstrated by the micromethod used by me. Practically speaking therefore the concentration will be constant as long as the velocity of fall remains unchanged.

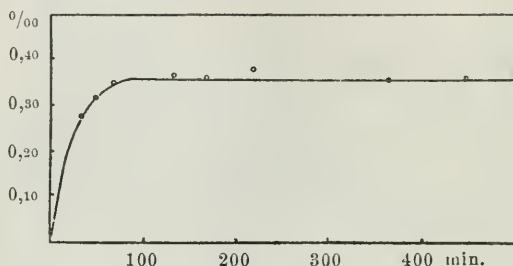


Fig. 9. Exp. 11.

If in experiment small quantities of acetone are periodically introduced into the system of an animal free from acetone, it will be a very long time before a state of equilibrium can arise (theoretically speaking never). If on the other hand a greater quantity of acetone is introduced in the first injection and then smaller quantities are periodically injected it becomes possible after some time to induce and to maintain a tolerably constant concentration in the blood for an unlimited period. The following experiment is given.

Experiment 11.

Feb. 13, 1918. Rabbit *P*, weight 3135 grammes. At 10,34 a. m. 1097 mg. acetone (0,35 mg. per gramme of bodily weight) subcutaneously injected and then every half-hour beginning at 11 a. m. 53,3 mg. acetone in 1 ccm. solution, also subcutaneously.

Table 25.

Hour	Time	Concentration ‰
11 h. 6' a. m.	32	0,273
11 h. 21'	47	0,315

Hour	Time	Concentration ‰ ₀₀
11 h. 42'	68	0,346
12 h. 46'	132	0,361
1 h. 21' p. m.	167	0,358
2 h. 13'	219	0,375
4 h. 38'	364	0,352
6 h. 1'	447	0,356

In the last six estimations the blood acetone concentrations shew fairly constant values. Their average is 0,358 ‰. If m is taken as 0,9 of the bodily weight α can be calculated:

$$\alpha = \frac{B}{c \cdot p \cdot m}$$

$$\alpha = \frac{53,3}{0,358 \cdot 30 \cdot 2800} = 0,00177.$$

This method of determining α must however be regarded as unsuitable where acetone is concerned, on account of the slowness with which the blood acetone concentration reaches constant values and the difficulty of deciding when this is the case. Nor do we obtain by this method any information as to the extent of the reduced bodily volume. It is possible that the method may be of value in the measurement of other narcotics.

E. The fall in concentration in other indifferent narcotics.

It is extremely probable that the logarithmic law described may be applied to other indifferent narcotics than acetone.

It must however be observed that for substances which are very quickly received into the tissues and very quickly disappear from them an incomplete equilibrium of diffusion may disturb the curve of the fall in concentration in the blood.

This seems in part to be the case with our two most important inhalation narcotics, *ether* and *chloroform*.

From NICLOUX¹⁾ measurements of the concentration of chloroform and ether in the blood after narcosis we reproduce the following experiment (quoted from MEYER and GOTTLIEB: *Die experimentelle Pharmakologie*, 1914, p. 70).

¹⁾ NICLOUX: *Les Anesthésiques généraux*, Paris, 1908.

Chloroform narcosis.

Table 26.

Time (min.) after conclusion of narcosis	Conc. ‰
0	0,595
30	0,23
60	0,18
180	0,075
420	0,015

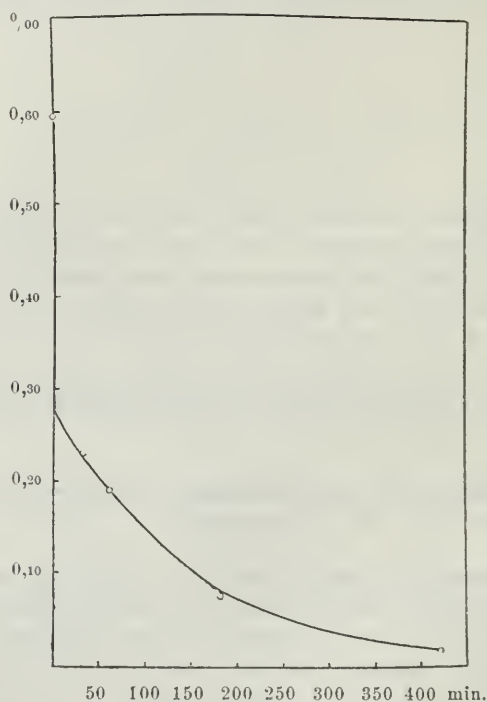


Fig. 10.

The fall in concentration of chloroform in blood according to estimations by NICLOUX.

The testing of the law

$$c_t = c_0 \cdot e^{-at}$$

by the method of least squares led to the following agreement between observation and calculation (fig. 10), the first estimation being excluded.

Table 27.

$$\alpha = 0,007; \quad c_o = 0,278 \text{ ‰.}$$

Time	c (obs.)	c (calc.)
0	0,595	0,278
30	0,23	0,223
60	0,18	0,181
180	0,075	0,079
420	0,015	0,015

The last four estimations shew good agreement but the value of the first lies far too high and falls entirely outside the limits of error.

During the first half-hour after the conclusion of narcosis the concentration falls too rapidly, but after this time the fall closely follows the given formula.

This appears still more clearly from the following experiment.

Ether narcosis.

Table 28.

Time after conclusion of narcosis (min.)	Conc. ‰
0	1,59
3	1,08
5	0,80
15	0,58
60	0,21
120	0,04

If the four last values are used for the calculation we get the following table.

Table 29.

$$\alpha = 0,0257; \quad c_o = 0,900 \text{ ‰.}$$

Time	c (obs.)	c (calc.)
0	1,59	0,900
3	1,08	0,834
5	0,80	0,793
15	0,58	0,612

Time	c (obs.)	c (calc.)
60	0,21	0,192
120	0,04	0,041

Here evidently (see fig. 11) the rapid fall of the concentration in the blood appears during the first 5 minutes.

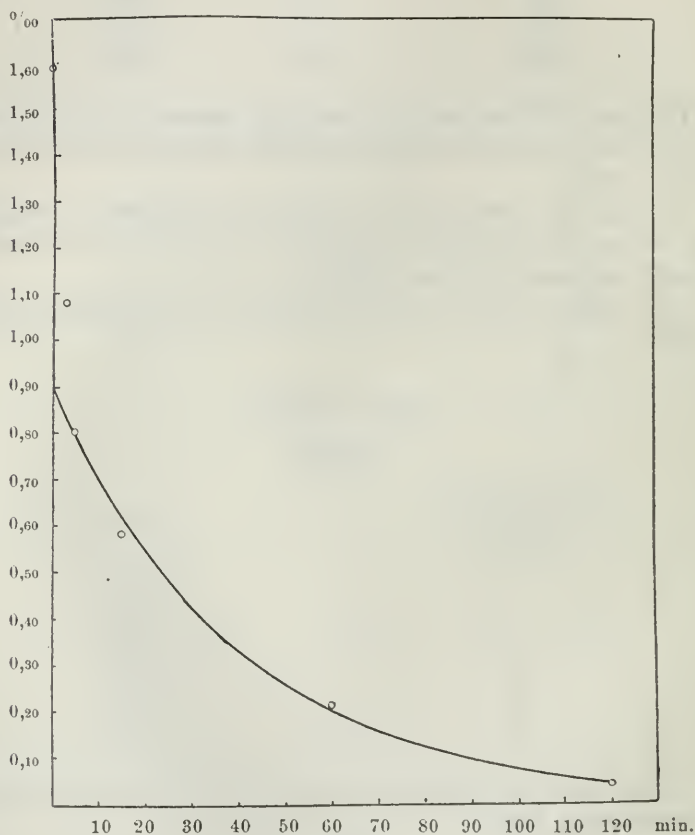


Fig. 11.

The fall in concentration of ethyl ether in blood according to estimations by NICLOUX.

The reason for this cannot definitely be given from the experiments in question. In all probability however it is to be sought in a defective equilibrium of diffusion between blood and tissues during a short narcosis. Even after a quite protracted and good narcosis NICLOUX finds (l. c.) a pronounced

difference in the chloroform concentration of the venous and arterial blood (0,05 and 0,06—0,07 respectively). The difference between the concentration of the tissues and of the blood is therefore probably still greater. It is evident that a strong fall in concentration will take place in the blood during the first few minutes after narcosis on account of the diffusion to the tissues. Only after an approximate equilibrium has been established can it be expected that the relatively tardy fall in concentration will proceed according to the formula proposed

In the case of *ethyl alcohol* a determination of the velocity of fall would be of quite special interest. It is well known that certain investigators (PRINGSHEIM, SCHWEISHEIMER, etc.) have believed they have found that persons and animals accustomed to alcohol combust the ethyl alcohol more rapidly than those unaccustomed to alcohol. If the ethyl alcohol concentration in the blood follows the given formula, we have in the value for the velocity of fall (α) the simplest expression for the treatment of the problem in question, and the comparison of the whole course of the alcohol curve in the case of the various subjects of experiment reduces itself to a comparison of their α 's.

However the measurements of the alcohol concentration in the blood (by PRINGSHEIM, NICLOUX, GRÉHANT, etc.) now available in the literature of the subject do not always shew the fall typical for the proposed formula. This may nevertheless be due to the fact that the typical course of the curve is affected by several collateral circumstances, e. g. the slow resorption of the alcohol from the intestinal canal with filled ventricle, the appearance of GRÉHANT'S plateau, etc. This point will be investigated later on.

NICLOUX and PLACET¹) have published a number of determinations of the curve of fall for *methyl alcohol* in the case of dogs and rabbits, of which I here reproduce two.

*Exp. VII. — Alcool méthylique. — Chien, poids 5 kgr. 500 g. auquel on fait ingérer 5 c.c. d'alcool pur par kilogramme, soit $5 \times 5 = 27$ c.c., sous forme d'alcool à 10 %. A cet effet à l'aide d'une sonde oesophagienne, on introduit dans l'estomac $27,5 \times 10 = 275$ c.c. d'alcool méthylique à 10 %. Les dosages sont faits aux heures ci-après, comptées depuis la fin de l'ingestion.

¹ NICLOUX et PLACET: Journ. de Physiol. et de Pathol. générale, 1912, 14, p. 916.

		c.c.	
30 minutes après		0,53	pour 100 c.c. de sang.
1 heure	—	0,59	—
3 h. 30	—	0,64	—
6 h. 30	—	0,57	—
9 h. 30	—	0,55	—
15 h. 30	—	0,51	—
24 h.	—	0,42	—
31 h.	—	0,39	—
55 h.	—	0,29	—
81 h.	—	0,16	—
121 h.	—	0,06	—

»Exp. IX. — Alcool méthylique. — Chien, poids 10 kilogr., reçoit 3 c.c. d'alcool pur par kilogramme en injection sous forme d'alcool à 10 %, soit 300 c.c. L'animal a présenté de très légers signes d'ivresse, caractérisés par une vague tendance à la titubation, par ailleurs il est resté absolument normal pendant toute la durée de l'expérience. Le tableau suivant résume les analyses:

		c.c.	
30 minutes après		0,34	pour 100 c.c. de sang.
1 heure	—	0,35	—
2 heures	—	0,33	—
6 h.	—	0,31	—
24 h.	—	0,25	—
53 h. 30	—	0,155	—
78 h. 30	—	0,08	—
102 h.	—	0,03	—

A calculation after the method formerly described gives the following values.

Table 30.

Exp. VII.

$$c_o = 6,89; \quad \alpha = 0,00032.$$

Time (min.)	c (obs.) ‰	c (calc.) ‰
120	6,4	6,4
390	5,7	6,1
570	5,5	5,7
930	5,1	5,1
1440	4,2	4,4

Time (min.)	c (obs.)	c (calc.)
1860	3,9	3,8
3300	2,9	2,4
4860	1,6	1,5
7290	0,6	0,7

Table 31.

Exp. IX.

$$c_0 = 3.84; \quad a = 0,00037.$$

Time (min.)	c (obs.) ‰	c (calc.) ‰
60	3,5	3,8
120	3,3	3,7
360	3,1	3,5
1440	2,5	2,3
3210	1,6	1,2
4710	0,8	0,7
6120	0,3	0,4

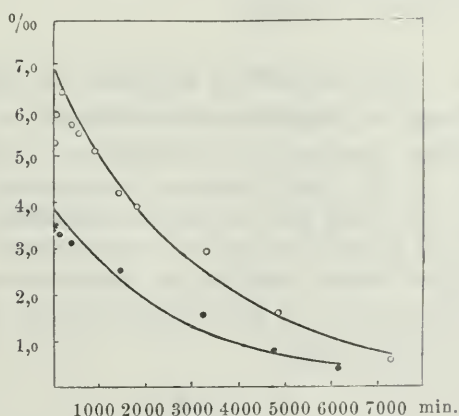


Fig. 12.

The fall in concentration of methyl alcohol in blood according to estimations by NICLOUX. Upper line: Exp. VII; lower line: Exp. IX.

The tables are illustrated by fig. 12. The agreement between observation and calculation is quite good in the former experiment, less good in the latter. The sources of error are probably quite considerable. Of exp. VII the writers say: »L'animal très affaibli par les pri-es de sang successives faites dans les artères et par une forte suppuration concomitante . . .»

In the other experiments the blood samples were taken by means of an injection syringe the point of which was stuck directly into the heart.

That the curve of fall follows the logarithmic law cannot certainly be stated from NICLOUX's experiments but is probably the case. An interesting feature is the extremely low value for the velocity of fall, which renders possible the demonstration of the methyl alcohol in the blood as long as six days afterwards.

IV. Of the factors affecting the fall in concentration.

The fall in concentration is brought about by the co-operation of several different factors of which we shall now study the following: -

- a) The elimination through the lungs,
- b) The elimination through the urine,
- c) The chemical metabolism.

A. The elimination through the lungs.

In the lungs at respiration the acetone of the alveolar air and that of the blood enter into equilibrium of diffusion with each other. In the blood acetone concentrations with which we are here concerned the acetone concentration in the alveolar air is directly proportional to the concentration in the blood. The amount of acetone exhaled per unit of time (M_t) is consequently proportional to the concentration in the blood and to the alveolar ventilation.

Or

$$M_t = c \cdot V \cdot \lambda$$

where c = the blood acetone concentration,
 V = the alveolar ventilation,
 λ = a constant (0,003).

Assuming that the fall in concentration in the blood arises exclusively through the exhalation, it becomes possible to calculate the amount of acetone remaining in the organism after a certain time. We obtain

$$d a = - V \cdot \lambda \frac{a}{m} \cdot d t$$

where a = the amount of acetone in the body,
 V = the alveolar ventilation,
 λ = the coefficient of partition of the acetone
between air and blood, and
 m = the reduced bodily volume.

After integration we have

$$a_t = a_o \cdot e^{-\frac{V \cdot \lambda}{m} \cdot t}$$

where a_t = the amount of acetone in the organism at
the time t ,
 a_o = the amount of acetone in the organism at
the beginning.

If we put $\frac{a_t}{m} = c_t$ and $\frac{a_o}{m} = c_o$ we get for the blood acetone
concentration:

$$c_t = c_o \cdot e^{-\frac{V \cdot \lambda}{m} \cdot t}$$

Here too we therefore obtain for the fall in concentration
an exponential curve with the exponential coefficient $\frac{V \cdot \lambda}{m}$.
This we shall term the velocity of exhalation (β). It is according
to the expression directly proportional to the alveolar
ventilation and inversely proportional to the reduced bodily
volume. The velocity of exhalation need not vary so very
much between different species of animals or between greater
or smaller individuals within the same species. For it is a
well-known fact that in general the ventilation stands in a
definite relationship to the size of the body and therefore the
variation of the quotient $\frac{V}{m}$ is not great. λ , which is the coefficient
of partition for acetone between gas space and blood, may
be assumed to be practically the same in all animals.

Assuming that in a human being

$$\begin{aligned} V &= 6 \text{ litres per min.,} \\ m &= 57 \text{ litres,} \\ \lambda &= 0.003, \end{aligned}$$

the velocity of exhalation will be

$$\beta = \frac{6 \cdot 0,003}{57} = 0,000316.$$

The quantity exhaled (E) is evidently:

$$E = a_0 - a_t$$

$$E = a_0 \left(1 - e^{-\frac{v \lambda}{m} t} \right)$$

The exponential expression for the passage of the substance through the lung epithelium has already been worked out by other writers, e. g. BOYCOTT, DAMANT, and HALDANE,¹⁾ in the case of the elimination of nitrogen or with sudden sinking of the partial pressure of the gas in the air. A. and M. KROGH²⁾ have shewn that the admission of small quantities of carbonic oxide through the lungs can be calculated according to an exponential expression. Finally G. LILJESTRAND³⁾ has shewn that the emission of carbon dioxide with a sinking of the CO₂ partial tension in the alveoli follows in the main a logarithmic curve.

B. The elimination through the urine.

The elimination of acetone through the kidneys proceeds exclusively by way of diffusion. The passage of the acetone into the urine may therefore be expressed by a formula analogous so that used for the elimination through the lungs, or

$$M_u = c \alpha \cdot v$$

where

M_u = the amount of acetone eliminated through the kidneys,

c = the acetone concentration in the blood,

v = the volume of urine per unit of time,

and α = the coefficient of partition of the acetone between blood and urine (about 1,2).

The exponential curve consequently becomes

$$a_t = a_0 \cdot e^{-\frac{v \alpha}{m} t}$$

¹⁾ BOYCOTT, DAMANT, and HALDANE: Journ. of Hygiene, 1908, 8, p. 364, quoted from LILJESTRAND.

²⁾ A. och M. KROGH: Skand. Arch. f. Physiol. 1910, 23, p. 183.

³⁾ G. LILJESTRAND: Skand. Arch. f. Physiol. 1916, 33, p. 153.

Assuming that $v = 1.5$ litres per 24 hours (1.04 ccm. per minute) and $m = 57$ litres we obtain for the velocity of elimination through the urine

$$\frac{1.04 \cdot 1.2}{57,000} = 0.000022.$$

It follows that the velocity of elimination through the urine is of such an order that it may be entirely neglected in comparison with the velocity of elimination through the lungs, in animals where the volume of the urine is a small fraction of m .

On the blood acetone concentration the elimination through the urine has still less influence, for the reduced bodily volume is diminished proportionally to the quantity of acetone eliminated and the concentration therefore remains unchanged.

We have here proceeded on the assumption that the quantity of acetone present in the urine in the bladder undergoes no change there otherwise than by way of supply from the kidneys and through urination. This is however not the case, for the acetone diffuses to a lower concentration through the walls of the urinary bladder. If therefore after the introduction of acetone into the body the bladder happens to be filled, a certain quantity of acetone will diffuse from blood to urine and at urination a greater quantity of acetone than has passed through the kidneys will leave the body. If the acetone curve in the blood is falling, the urine collected in the bladder during the earlier phases of the experiment will give off acetone through the bladder walls to the blood. The quantity of acetone given off with the urine will therefore largely depend on the time of urination. An upward limit — which is not exceeded — is:

$$M_u = c \cdot v \cdot z.$$

It must be pointed out that the formulae here given for the loss of acetone through lungs and kidneys can only result in an approximate value for the velocities of fall, since neither V , v , or m is a constant, as has been assumed in the calculation. The alveolar ventilation is greater when the body is in motion than when it is at rest. The diuresis is influenced by several factors. The reduced bodily volume is subject to slight variations, due partly to the admission of water and food, partly to the giving off of urine and to the exhalation. By these means the proportion between V and m and between v and m is altered. These slight variations however are so small

in human beings that their influence lies entirely within the limits of error of the observations. In rabbits during starvation the quantity of urine is so inconsiderable — a whole day often elapses between two urinations — that under these circumstances too the part of the acetone which is eliminated through the urine may be neglected in comparison with the other factors constituting the fall in concentration. If on the other hand the rabbits are fed on large quantities of food containing a high percentage of water, the volume of urine during a day may become 10 % and more of the bodily weight, as is clearly shewn by GEELMUYDEN'S experiments (see the following table). In my experiments the rabbits were in one case starved but were usually given dry hay and sometimes 1—200 grammes of turnips. The quantity of urine was small, as a rule not over 100 ccm. In most of the experiments no urine was given off while the taking of the sample was in progress. It is probable however that the great variations in α were to some small extent due to the elimination through the urine.

C. The chemical metabolism.

The diminution of the supply of acetone in the body is not due exclusively to elimination through the lungs, the urine, and the body integuments. From the researches of GEELMUYDEN¹⁾ and MÜLLER²⁾ it may be concluded that a considerable part of the acetone is converted within the organism.

The following table (p. 133) has been drawn up from GEELMUYDEN'S experiments (l. c.).

In the preceding pages we have been able to give a mathematical definition both of the fall in concentration in the blood and of one of the principal factors affecting this, viz. the exhalation. In regard to the latter we have pointed out that it proceeds according to an exponential expression whose exponential coefficient is

$$\beta = \frac{V\lambda}{m}$$

If in exp. 10 (p. 101 and 108), where $\alpha = 0,000\ 648$ and $m = 57$ l., we calculate the numerical value for this exponent, assuming that the average alveolar ventilation during the whole experiment is 6 litres per min.³⁾, we obtain:

¹⁾ GEELMUYDEN: Zeitschrift f. physiol. Chem., 1897, 23, p. 431.

²⁾ MÜLLER: Arch. f. Path. u. pharm., 1898, 40, p. 361.

³⁾ There are difficulties in obtaining an average value for the alveolar ventilation with moderate motion. The maximum average value for the whole day should not however exceed 10 litres per min. With this value for the alveolar ventilation β becomes 0,000526.

Table 32.

Results of GEELMUYDEN'S experiments in the acetone metabolism in rabbits.

Exp.	Weight.	Inj. quant. ac. mg.	Duration of analysis m.	Exhal. mg.	Elim. through urine mg.	Quant. of urine ccn.	Conv. quant. mg.	Notes
IV.	2,220	490,1	1 983	129,8	2,8	—	357,5	
V.	1,790	922,6	3 354	608,9	28,5	—	285,2	Starving 3 days bef. exp.
VI.	2.180	980.5	2 823	428,9	0,5	550 ¹	551,1	Starving 3 days bef. exp.
VII.	2,587 ²	2 061.1	3 426	1 036,4	114,8	369	909,9	Starving 2 days bef. exp.
VIII.	1,750	2 152,8	4 823	1 613,2	18,4	149	521,2	Starving 3 days (injection into the ventricle).
IX.	2 100	981	2 917	511.4	115,8	895	353,8	500 g. cabbage-leaves.
X.	2 400	2 316,1	3 345	1 255,7	251,4	1 005	809,0	500 g. cabbage-leaves.

¹ Urination after the exp.

² Weight after the exp. 2 290.

$$\beta = \frac{6 \cdot 0,003}{57} = 0,000\ 316$$

β therefore in this experiment becomes about half of α .

A similar calculation for the experiments with rabbits shews that the velocity of fall is always (with the possible exception of exp. 9) greater than the velocity of exhalation. The factors, other than the exhalation, which contribute to the fall in concentration must therefore all together cause a disappearance of the acetone with a velocity:

$$\gamma = \alpha - \beta.$$

(In the above-mentioned exp. 10, therefore, $\gamma = 0,000\ 648 - 0,000\ 316 = 0,000\ 332$).

In a smaller degree this loss is due to elimination through the urine and perhaps also to elimination through the body integuments. In great measure however it is probably to be attributed to *the chemical metabolism of the acetone*. The different factors cannot however be kept separate in these experiments. When therefore in the following I speak of metabolism and velocity of metabolism, I include in this expression all the factors, with the exception of the exhalation, which go to maintain the fall in concentration.

Assuming that the exhalation *alone* brought about the fall in concentration, the amount exhaled could be calculated according to the expression (cp. p. 130):

$$E = a_o (1 - e^{-\beta t})$$

and the amount eliminated through the lungs would asymptotically approach the value a_o , i. e. practically speaking all the acetone, if the experiments were sufficiently protracted, would leave the body by this channel.

In the same way the metabolism alone would eliminate the acetone with the velocity γ , provided that the reaction ran practically speaking to an end.

If both the factors act simultaneously the relationship will become different. The exhalation will at every moment give off $\frac{\beta}{\alpha} a$ and the metabolism will every moment eliminate $\frac{\gamma}{\alpha} a$.

The proportions — since both the reactions proceed in the same way but with different velocities — will be maintained all the time. Consequently, with both exhalation and metabolism working simultaneously, the quantity exhaled (E) will be

$$E = \frac{\beta}{\alpha} a_o (1 - e^{-\alpha t}) \quad (1)$$

and the amount converted (O)

$$O = \frac{\gamma}{\alpha} a_o (1 - e^{-\alpha t}) \quad (2)$$

E and O will asymptotically approach the values:

$$E = \frac{\beta}{\alpha} a_o \quad (3)$$

and

$$O = \frac{i'}{\alpha} a_o. \quad (4)$$

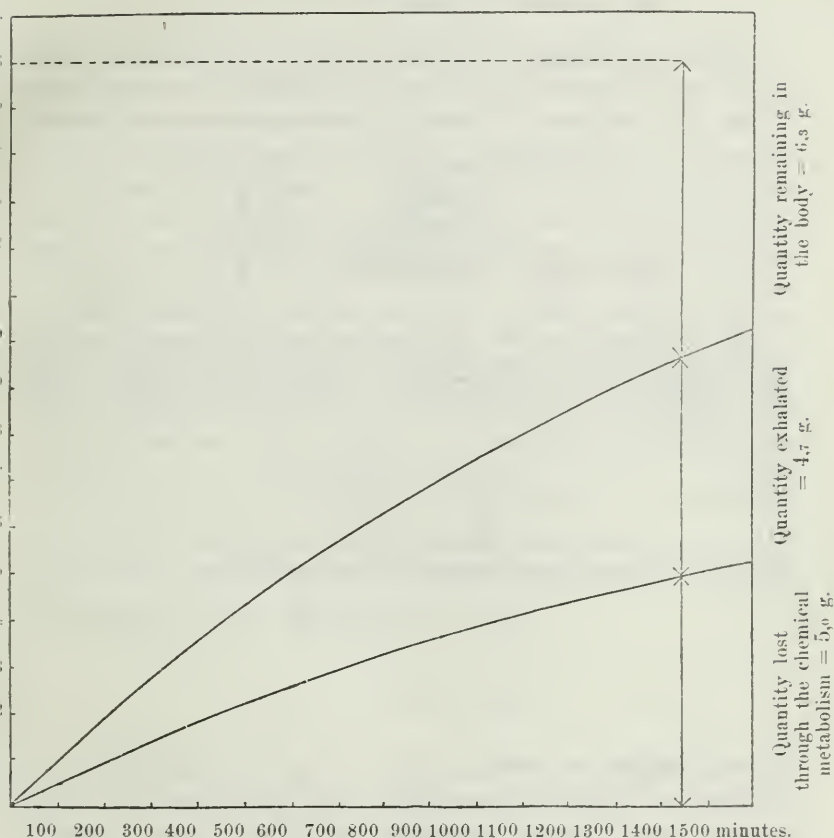


Fig. 13.

Diagram of exp. 11, illustrating the acetone balance in the body, abscissa: time: ordinates: acetone gr.

As an example the calculation here described has been graphically illustrated in figure 13. The basis is exp. 10. The alveolar ventilation is assumed to be 6 litres per minute. The upper curve gives the total loss of acetone, the lower the metabolism. After 24 hours therefore the acetone balance should according to this calculation be as follows:

$$\text{Amount converted} = 5,0 \text{ g.}$$

$$\text{» exhaled} = 4,7 \text{ g.}$$

$$\text{» remaining} = 6,3 \text{ g.}$$

$$\text{Total acetone administered} = 16 \text{ g.}$$

In this case the total quantity of acetone exhaled is according to (3 and 4) nearly 7,8 g., and the quantity converted about 8,2 g. If V is put = 10 litres the following values are obtained:

$$\text{Amount converted} = 1,8 \text{ g.}$$

$$\text{» exhaled} = 7,9 \text{ g.}$$

$$\text{» remaining} = 6,3 \text{ g.}$$

$$\text{Total amount administered} = 16 \text{ g.}$$

This conclusion can also be arrived at in the following way. Let the total diminution of the amount of acetone in the body = $-da$, the diminution due to exhalation = $-da'$, and the diminution due to metabolism = $-da''$.

Then

$$-da = -(da' + da'')$$

We have

$$-da' = \beta a \cdot dt$$

$$-da'' = \gamma \cdot a \cdot dt$$

If α be introduced as a function of t we get

$$-da' = \beta \cdot a_o e^{-\alpha t} \cdot dt$$

$$-da'' = \gamma a_o e^{-\alpha t} \cdot dt$$

After integration we obtain

$$a_t = \frac{\beta}{\alpha} \cdot a_o \cdot e^{-\alpha t} + a_o - \frac{\beta}{\alpha} a_o$$

or

$$a'_t = a_o \left\{ 1 + \frac{\beta}{\alpha} (e^{-\alpha t} - 1) \right\} \quad (1)$$

and analogously

$$a''_t = a_o \left\{ 1 + \frac{\gamma}{\alpha} (e^{-\alpha t} - 1) \right\} \quad (2)$$

This is the curve for the *quantity remaining* in the body, regard being had only to the influence of the exhalation in the one formula,

(1), and only to the metabolism in the other, (2). The quantities exhaled and converted are respectively

$$E = a_o - a_t = \frac{\beta}{\alpha} a_o (1 - e^{-\alpha t})$$

$$O = a_o - a_t = \frac{\gamma}{\alpha} a_o (1 - e^{-\alpha t})$$

The foregoing discussion enables us to calculate the quantity of acetone which must be continuously introduced into the body through *the lungs* in order that a certain concentration shall be maintained in the blood. For an invasion through the lung epithelium there must be a higher acetone tension in the alveolar air than in the blood. But then the elimination through the lungs will cease. The quantity of acetone which must be substituted every moment is consequently the same as the amount eliminated through the metabolism. For the maintenance of the quantity A in the organism and the concentration $\frac{A}{m}$ in the blood it is therefore required that $\gamma \cdot A$ mg. per minute shall be introduced through the lungs (cp. p. 117).

Practically speaking this will take place when the acetone concentration in the alveolar air is: $\frac{A}{m} \lambda$

$$\text{or } c \cdot \lambda.$$

V. Experiments in the introduction of the acetone into the organism with different methods of administration, and the blood acetone concentration arising therefrom.

The occurrence of a certain acetone concentration in the blood may be regarded as the result of two contradictory factors: — the invasion of the acetone into the blood (I), and its evasion from the blood (E).

If the invasion per unit of time is greater than the evasion, the quantity of acetone present in the blood will be increased; If both factors are the same, the quantity will remain unchanged; finally, if the evasion is greater than the invasion, the amount of acetone in the blood will be diminished. In accor-

dance herewith the curve for the acetone concentration takes a different course according as the following conditions are fulfilled:

Rising if
$$\frac{dI}{dt} - \frac{dE}{dt} > 0$$

parallel with the abscissa if

$$\frac{dI}{dt} - \frac{dE}{dt} = 0$$

falling if
$$\frac{dI}{dt} - \frac{dE}{dt} < 0$$

If the acetone with various methods of administration passed *immediately* into equilibrium of diffusion over the whole organism it would be quite easy to arrive at an exact knowledge of the way in which the acetone is admitted into the body by the various channels. However both invasion and evasion become highly complicated processes as soon as the changes in concentration in the blood begin to take place more rapidly. For the equalising of diffusion between the blood and the tissues does not proceed immediately. If therefore the substance is taken into the blood more rapidly than it can be diffused out from blood to tissues, a temporary cumulation may take place in the blood and the concentration will be higher than the value of the quotient $\frac{a}{m}$. When after-

wards the invasion from without ceases, the evasion may still continue to a considerable extent and the result will be a strong temporary fall of the concentration in the blood.

In the following paragraphs we shall see examples of the conditions here pointed out.

A. Intravenous injection.

With temporary intravenous injection the invasion from without can be limited to a few moments and the course of the blood acetone curve will therefore be dictated entirely by the evasion, which in its turn will arise partly through an equalising of diffusion to the tissues and partly through elimination and metabolism.

The method of procedure in the experiments was to narcotise the animal with ethyl urethane. The blood-vessels of the region of the neck were then exposed, and into V. jug. ext. on the one side was introduced a canyle combined with a burette for the administering of the quantity of acetone solution injected. The blood samples were taken partly from the opposite side of V. jug. ext. and partly from the ear-vein. In some experiments the time for both injection and sample-taking was electrically registered on kymographion. In all the experiments blood samples were taken during narcosis before the acetone injection, in order to ensure that the ethyl urethane could not give rise to sources of fallacy in the estimation of the acetone in the blood.

Experiment 12.

Jan. 19, 1918. Rabbit G, weight 1950 grammes. At 9,52 a. m. 2 g. of ethyl urethane were subcutaneously injected. When narcosis had supervened, a blood sample was taken at 10,35 which shewed an acetone concentration of under 0,005 ‰. Now V. jug. ext. was exposed on both sides. A canyle was inserted into the right vein and 683 mg. of acetone in 17,3 ccm. physiological salt solution were injected. The amount of acetone corresponded to 0,35 mg. per gramme of bodily weight. The injection took place from 10,42 a. m. to 10,53 a. m. The time for the estimations and their results are shewn by the following table.

Table 33.

Hour	Time after inj. (min.)	Conc. ‰
10 h. 47 ¹ / ₂ ' a. m.	4 ¹ / ₂	0,731
10 h. 51'	8	0,586
10 h. 55'	12	0,508
11 h. 00'	17	0,469
11 h. 7'	24	0,440
11 h. 17'	34	0,407
11 h. 41'	58	0,363
12 h. 1' p. m.	78	0,344
1 h. 26'	163	0,310
2 h. 20'	217	0,276

Experiment 13.

Jan. 21, 1918. Rabbit N, weight 2015 grammes.

Method of procedure as before. At 10 a. m. 2 grammes of urethane. At 10,35 the blood did not contain over 0,005 ‰ acetone.

Injection at 10,47—10,48 a. m. of 705 mg. of acetone in 17,85 ccm. physiological salt solution. Blood samples from the jugular vein and the ear-vein.

Table 34.

Hour	Time after inj. (min.)	Conc. ‰
10 h. 51' a. m.	3	0,755
10 h. 54 1/2	6 1/2	0,595
10 h. 59'	11	0,528
11 h. 5'	17	0,479
11 h. 13'	25	0,421
11 h. 22'	34	0,407
11 h. 34'	46	0,382
11 h. 46'	58	0,368
11 h. 57'	79	0,363
12 h. 45' p. m.	117	0,334
1 h. 49'	181	0,315
2 h. 47'	239	0,290

Experiment 14.

Jan. 9, 1918. Rabbit B, weight 2290 grammes. At 10,45 a. m. 2 grammes of ethyl urethane subcutaneously. Blood sample at 11.10 shewed not over 0,005 ‰ acetone. At 11,41 injection of 801.5 mg. acetone in 20,3 % aqueous solution, corresponding to 0,35 mg. per g. of bodily weight.

Table 35.

Hour	Time after inj. (min.)	Conc. ‰
11 h. 43 1/2' a. m.	2 1/2	0,745
11 h. 45 1/2'	4 1/2	0,658
11 h. 50'	9	0,610
11 h. 59'	18	0,523
12 h. 8' p. m.	27	0,503
12 h. 14'	33	0,436
12 h. 58'	77	0,358
2 h. 17'	156	0,329

Experiment 15.

Jan. 5, 1918. Rabbit D, weight 2360 g. Urethane narcosis. At 11,6—11,8 a. m. injection of 826 mg. acetone in 20,9 ccm. aqueous solution. Blood sample from the left jugular vein.

Table 36.

Hour	Time after inj. (min.)	Conc. ‰
11 h. 17' a. m.	9	0,513
11 h. 21'	13	0,494
11 h. 26'	18	0,465
11 h. 36'	28	0,436
11 h. 46'	38	0,407
12 h. 10' p. m.	62	0,368
1 h. 10'	122	0,339

Experiment 16.

Jan. 18, 1918. Rabbit F, weight 2002 g. At 10,25 a. m. 2 g. urethane. At 11,55 complete narcosis, blood sample from the left jugular vein shewed less than 0,005 ‰ acetone. At 11,3—11,7 injection of 766 mg. acetone in 19,4 ccm. aqueous solution, corresponding to 0,38 mg. per g. of bodily weight.

Table 37.

Hour	Time after inj. (min.)	Conc. ‰
11 h. 9' a. m.	2	0,800
11 h. 13'	6	0,702
11 h. 18'	4	0,605
11 h. 23'	16	0,537
11 h. 31 1/2'	24 1/2	0,469
11 h. 43'	36	0,445
11 h. 59'	52	0,426
1 h. 10' p. m.	123	0,368
2 h. 10'	183	0,344
2 h. 50'	223	0,319

Figs. 14—18 are graphical representations of these experiments. During the first few minutes after the injection the percentage of acetone in the blood is very high; it sinks however at first very rapidly and afterwards more slowly. In two or three experiments, where the estimations have been continued sufficiently far, I have calculated from the last estimations the manner in which the curve should have proceeded from the beginning if the velocity of fall had been the same

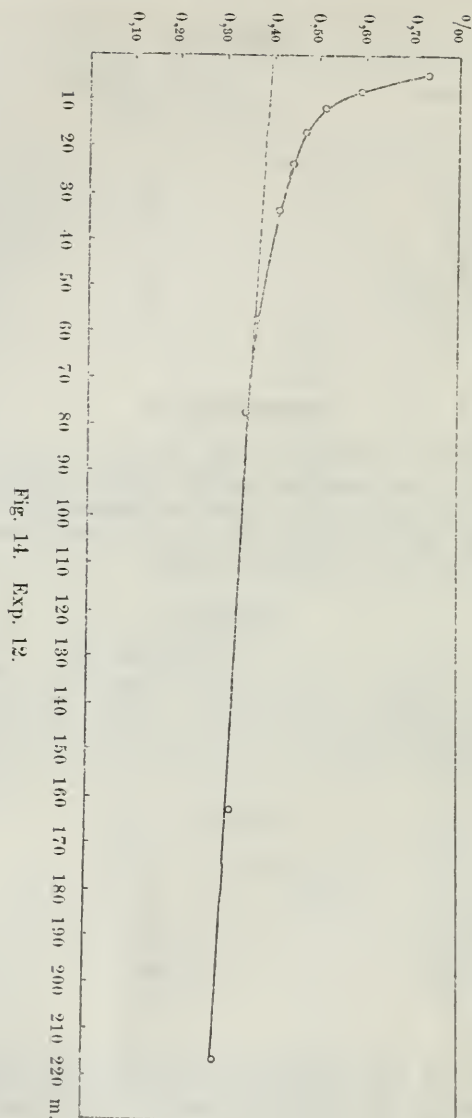


Fig. 14. Exp. 12.

the whole time. In the figures this line is dotted in the portions in which it does not coincide with the observed line.

In experiment 12 the last four estimations gave the following values:

$$\alpha = 0,00160, \quad c_0 = 0,395 \text{ } ^0/_{00}.$$

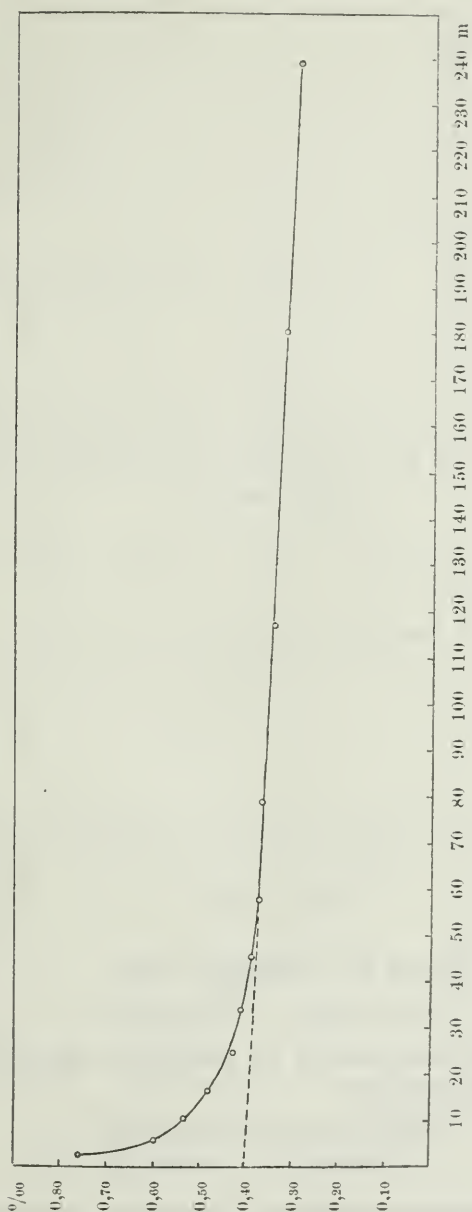


Fig. 15. Exp. 13.

The figure shews that after 50—60 minutes the acetone concentration reaches the value of the equilibrium attained.

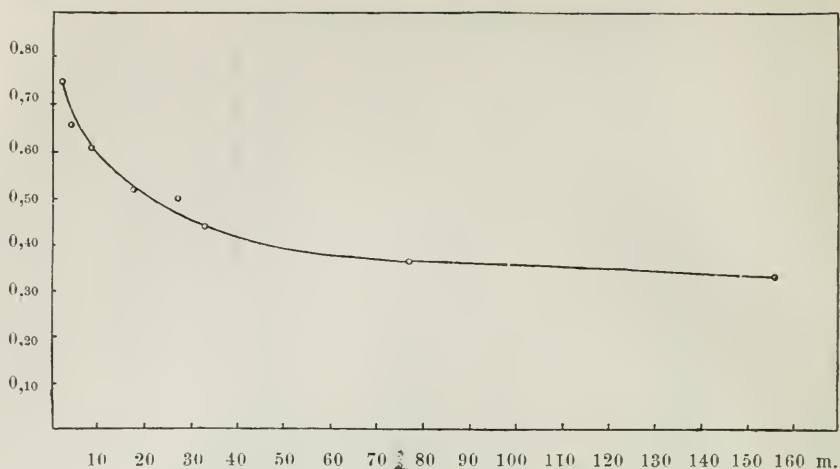


Fig. 16. Exp. 14.

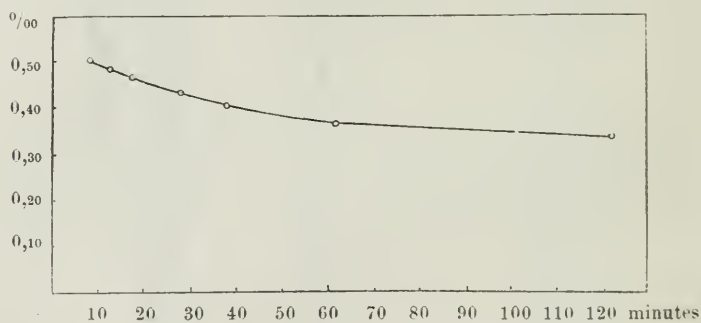


Fig. 17. Exp. 15.

In exp. 13 the last five estimations gave:

$$\alpha = 0,00132, \quad c_o = 0,398 \text{ ‰}.$$

The acetone curve reaches the calculated values 50—60 minutes after the injection.

In exp. 16 the last four estimations gave:

$$\alpha = 0,00164, \quad c_o = 0,460 \text{ ‰}.$$

Here the acetone curve does not reach the calculated values until 60—70 minutes after the injection.

The other experiments shew identical results.

It is obvious that the rapid fall in concentration must be

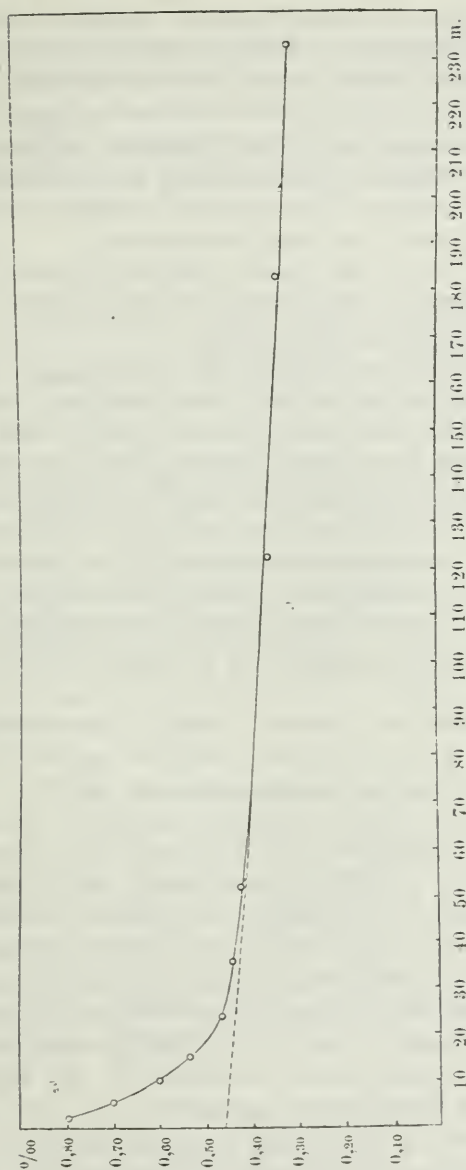


Fig. 18. Exp. 16.

ascribed to an evasion of the acetone to the tissues. With intravenous injection therefore a cumulation of the acetone at first appears in the blood, and only after an interval of some time (the «time of partition» in these experiments was about

60 minutes) does the blood acetone succeed in establishing itself in an equilibrium of diffusion with the tissues.

The explanation of the curve before us must not however be made too simple. It is probable that the conditions of diffusion for the acetone are quite different in different parts of the organism. Tissues rich in blood and well vascularised tissues should receive the acetone more rapidly than regions poor in or altogether free from blood-vessels.

Thus in the case of the parenchymatous organs and the central nervous system the evasion of the acetone from the blood to the tissues should be more rapid.

A longer time is required for the equilibrium of diffusion in certain parts of the adipose tissue, cartilage, bone, nerves, and tendons. Still more slowly does it appear between the blood and certain fluids in the body, such as the urine in the bladder, the cerebrospinal fluid, and the fluids and media of the eye. With parenteral administration the acetone is diffused through the intestinal wall into the contents of the intestine, and if this diffusion is considerable it will be late before an equilibrium appears. In the rabbit I have often found the weight of the contents of the ventricle to be about 10 % of the bodily weight.

When therefore the acetone is rapidly introduced into the system it will first of all spread itself among the abundantly vascularised tissues and then only more slowly in the non-vascular and only sparsely vascularised parts of the body. In this process it is probable that the tissues rich in vessels temporarily take on a higher concentration than would be the case when complete equilibrium of diffusion was established in all parts of the body. Taking the central nervous system to be an organ of this kind, which very quickly enters into equilibrium with the acetone of the blood, and contrasting it with e. g. the bones, we see that at the beginning the nervous system attains a high acetone concentration. By degrees however the acetone penetrates from the blood into the bones, and the resulting fall in the acetone concentration of the blood is followed in its turn by an invasion of acetone into the blood from the nervous system, which then reaches the concentration characteristic of equilibrium of diffusion only along with other tissues.

In the intravenous injection of acetone a temporary cumula-

tion of the substance in the blood may easily be explained on account of the extremely short time of invasion. Probably however a cumulation may also arise with other methods of invasion, namely as soon as the velocity of invasion becomes greater than the velocity with which the acetone succeeds in establishing itself in equilibrium with the parts of the organism poor in vessels. Examples will be given in the following sections.

With intravenous injection of ethyl alcohol in human beings ERICH GABBE¹) has also found a similar sinking of the alcohol concentration in the blood. The noteworthy feature of his experiments however is that a maximum in the alcohol concentration is not obtained at the first estimation (about 1—1½ minutes after the injection) but only later — at the fourth minute. The alcohol was injected into the left cubital vein, and the blood sample was taken from the right. Herein possibly lies the explanation of the curious fact that the alcohol concentration did not shew maximum values in the first estimation. It is possible that during the time between injection and the taking of the first sample the alcohol did not succeed in becoming mixed on the way from the left cubital vein through heart, lungs, and capillaries to the right cubital vein. In my experiments I have used the rabbit as subject and possibly the circle is here described so rapidly that at the first sample, about two minutes after injection, the acetone has been able to distribute itself equally in the blood.

B. Administration per os.

In the experiments on rabbits the acetone was introduced in 20 ccm. solution by means of a stomach catheter. The animals were taken direct from the butches and had therefore not undergone any period of starvation.

In the other experiments the acetone was taken by the author in dilute solution, partly on an empty stomach and partly after the consumption of 300 grammes of oatmeal porridge.

Experiment 17.

Nov. 5, 1917. Rabbit B, weight 2230 g.

At 1.55 a. m. 790 mg. acetone in 20 ccm. of water were injected per os, an amount corresponding to 0.35 mg. per g. of bodily weight. Before the injection the blood did not contain over 0.01 per mille acetone.

¹ ERICH GABBE: Arch. f. Klin. Med. 1917, 122, p. 81.

Table 38.

Hour	Time after taking	Conc. ‰
2 h. 10' p. m.	15	0,10
2 h. 25'	30	0,16
2 h. 51'	56	0,18
3 h. 15'	80	0,21
4 h. 1'	126	0,24
4 h. 32'	157	0,23

Experiment 18.

Nov. 3, 1917. Rabbit A, weight 2450 g.

858 mg. acetone in 20 ccm. solution, corresponding to 0,35 mg. per g. of bodily weight, injected per os at 10,50 a. m. Before the experiment the blood did not contain over 0,005 per mille acetone (fig. 18).

Table 39.

Hour	Time after taking	Conc. ‰
11 h. 4' a. m.	14	0,17
11 h. 23'	33	0,24
11 h. 38'	48	0,25
11 h. 53'	63	0,26
12 h. 8'	78	0,27
1 h. 10' p. m.	140	0,28
2 h. 13'	203	0,27

Experiment 19.

Dec, 17, 1917. Rabbit C, weight 3125 g.

At 10,30 a. m. 1097 mg. acetone per os, corresponding to 0,35 mg. per g. of bodily weight.

Table 40.

Hour	Time after taking	Conc. ‰
10 h. 47' a. m.	17	0,16
11 h. 2'	32	0,20
11 h. 17'	47	0,22
11 h. 36'	66	0,23
11 h. 55'	85	0,26
12 h. 55' p. m.	145	0,31
1 h. 20'	170	0,29

Experiment 20.

Dec. 4, 1917. Subject E. W. Bodily weight 73 kg. At 10.19 a. m. 10 g. acetone taken per os in 400 ccm. water. The acetone was taken on an *empty stomach* (fig. 20).

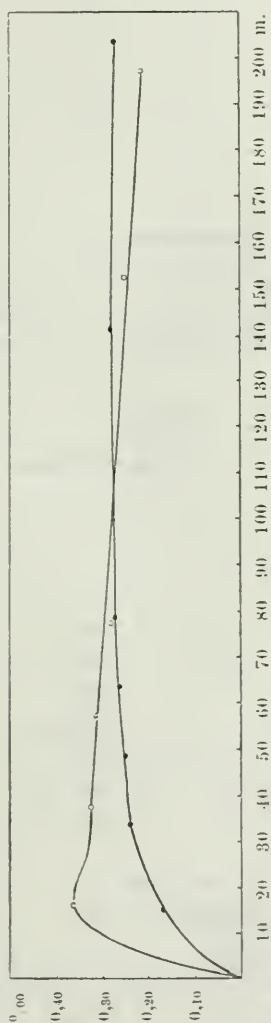


Fig. 19. •—• administration per os, ○—○ administration per rectum. Exp. 18 and 24. Rabbit.

Table 41.

Hour	Time after taking	Conc. $\frac{0}{100}$
10 h. 45' a. m.	5	0,16
10 h. 59'	10	0,31
11 h. 5'	16	0,22
11 h. 11'	22	0,21
11 h. 21'	32	0,21
11 h. 37'	48	0,18
11 h. 52'	63	0,16
12 h. 7' p. m.	78	0,16
1 h. 49'	180	0,13

Experiment 21.

Jan. 7, 1918. Subject E. W. At 9,55—9,59 a. m. 300 g. of porridge were taken and at 10,9 a. m. 10 g. of acetone per os in 400 ccm. water. Before the taking not over 0,005 $\frac{0}{100}$ acetone in the blood.

Table 42.

Hour	Time after taking	Conc. $\frac{0}{100}$
10 h. 15' a. m.	6	0,04
10 h. 21'	12	0,07
10 h. 26'	17	0,12
10 h. 36'	27	0,17
10 h. 51'	42	0,19
11 h. 13'	64	0,19
11 h. 33'	84	0,19
11 h. 55'	106	0,18
1 h. 34' p. m.	205	0,16
2 h. 34'	241	0,15
⁸¹ 10 h. 45' a. m.	1,404	0,07

Experiment 22.

Jan. 12, 1918. Subject E. W. 10,6—10,8 a. m. 300 g. of porridge, and at 10,20 a. m. 10 g. of acetone per os in 400 ccm. water. Before the taking not over 0,005 $\frac{0}{100}$ acetone in the blood (fig. 20).

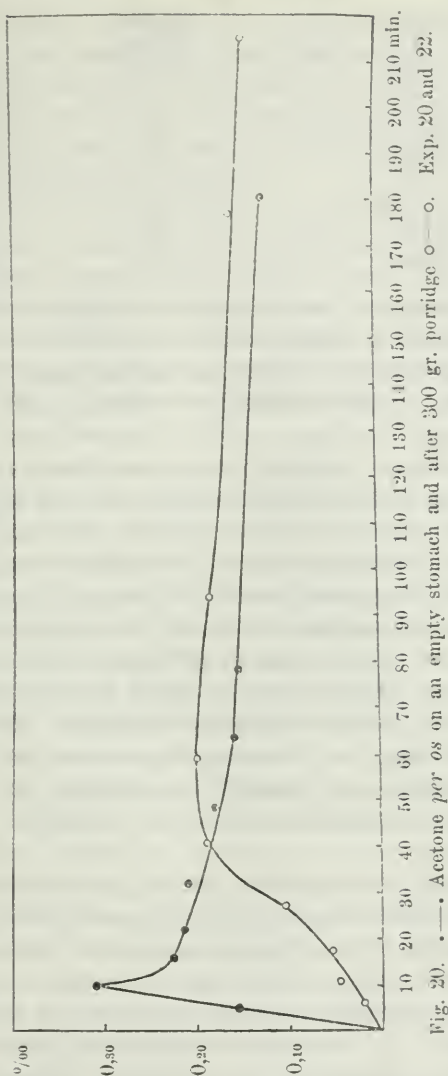


Table 43.

Hour	Time after taking	Conc. $\frac{0}{100}$
10 h. 26' a. m.	6	0.02
10 h. 31'	11	0.04
10 h. 37'	17	0.05

Hour	Time after taking	Conc. ‰
10 h. 47'	27	0,11
11 h. 1'	41	0,19
11 h. 19'	59	0,20
11 h. 54'	94	0,18
1 h. 17' p. m.	177	0,16
1 h. 55'	215	0,15
7 h. 30'	552	0,12

In the experiments on rabbits the acetone concentration in the blood rises very slowly and it is difficult to decide when it again begins to fall. The case is the same in the experiments on the author with filled ventricle: here too the rise was quite slow.

But quite another state of things was found when the acetone was taken on an empty stomach. In the experiment reported the concentration after 5 minutes is already 0,16 ‰ and after 10 min. as much as 0,31 ‰, after which it falls rapidly so that after 16 minutes more it is in the neighbourhood of 0,22 ‰. If *m* is assumed to be 57 litres (from exp. 10), the concentration at equilibrium of diffusion would not have exceeded 0,175 ‰. Here therefore occurs a considerable temporary cumulation of the acetone in the blood. In the experiments with porridge an extremely inconsiderable though more lasting cumulation may possibly be observed. In the experiments on rabbits there were found on the whole no signs of any cumulation.

As has already been pointed out, the condition of temporary cumulation is that the velocity of invasion shall be greater than the velocity with which the acetone is diffused into the tissues. It may now be asked how so rapid an invasion can take place in the upper part of the intestinal canal. In the ventricle, where the resorption is at a minimum, the acetone passes into the blood by pure diffusion through the mucus membrane of the stomach. The surface of diffusion is here relatively small. When the acetone is administered per os with filled ventricle part of it probably remains in the ventricle for a long time, and only by degrees does it pass through the pylorus down into the duodenum.

For this reason therefore the velocity of invasion in the experiments with 300 g. of porridge becomes quite inconsiderable

in relation to the velocity with which the acetone can leave the blood. The cumulation was therefore small. In rabbits the ventricle is generally speaking never empty and therefore no great velocity of invasion can ever arise, or with it any cumulation. A greater or smaller dilution of the acetone seems to make no appreciable difference.

If the acetone is taken on an empty stomach by a human being the case becomes altogether different. The solution presumably passes through the pylorus at once. Below this the conditions of resorption are quite other than in the ventricle. Certainly the resorbing surface cannot in itself be so great that it alone can explain the rapid passage of the acetone into the blood. Nor, on account of its solubility in lipoids, can we assume that the acetone by direct exposure to the active agency of the mucus membrane can be conveyed into the blood.

The passage of the acetone from the intestine to the blood may on the contrary be supposed to take place thus. As soon as a fluid not too rich in salts reaches the duodenum, a powerful resorption of the salt solution takes place. Now with this transference through the wall of the intestine the concentration of the acetone in the passing fluid probably remains unchanged. If for example there is in the intestine a 5 % acetone solution and 50 ccm. pass through per minute, then at the same time 2,5 g. of acetone should also pass over into the blood. The contrary supposition would involve a concentration of the acetone on account of the water resorption, and such a state of things can hardly be thought to occur in the case of a substance soluble in lipoids. It is here indifferent whether the intake of fluid is achieved by means of osmotic forces merely or through the active agency of the mucus membrane. Alongside of this transference a diffusion may also take place if the acetone concentration in the intestine is higher than in the capillaries of the mucus membrane.

The intake of fluid by the intestine proceeds with the greatest rapidity and it is possible that the invasion of the acetone due to this becomes so great that the cumulation can be explained thereby. I have however no experiments to offer in support of the assumptions here put forward. There are here very many unknown factors at work which render highly difficult the conducting of any corroborative experiments.

The conditions described above probably hold good for the

ethyl alcohol also. We have here in part an explanation of the fact that ethyl alcohol, when taken on an empty stomach, has as a rule a much more powerful as well as a more rapidly established effect than when it is taken during or after meals. In the existing measurements of the ethyl alcohol concentration in the blood this temporary cumulation is not always clearly apparent on account of the steep incline of the curve in its entirety. Methyl alcohol on the other hand, for which the velocity of fall is slight, shews in dogs an obvious cumulation (NICLOUX l. c.).

C. Administration per rectum.

Experiment 23.

Dec. 20, 1917. Subject E. W. Injection per rectum of 10 g. acetone in 400 ccm. water. Injection at 10,56 a. m. Previously not over 0,005 per mille acetone in the blood (fig. 21).

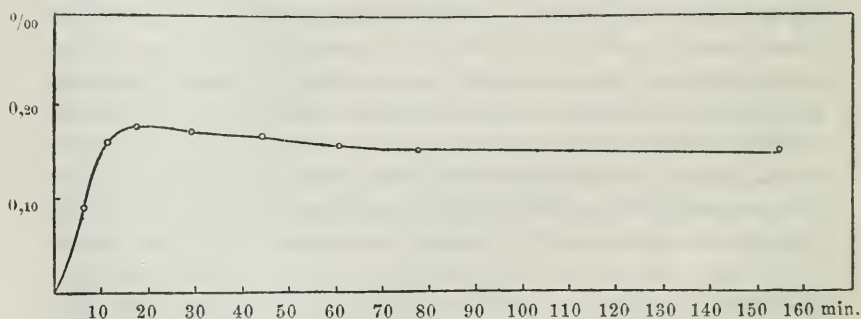


Fig. 21. Acetone *per rectum*. Exp. 23.

Table 44.

Hour	Time after taking	Conc. ‰
11 h. 2' a. m.	6	0,09
11 h. 7'	11	0,16
11 h. 13'	17	0,17
11 h. 25'	29	0,17
11 h. 40'	44	0,17
11 h. 56'	60	0,16
12 h. 11' p. m.	77	0,15
1 h. 30'	154	0,15

Experiment 24.

Dec. 18, 1917. Rabbit A, weight 2712 grammes. 949 mg. acetone in 20 ccm. solution injected per rectum at 10,50 a. m., corresponding to 0,35 mg. per g. of bodily weight (fig. 19).

Table 45.

Hour	Time after taking	Conc. ‰
11 h. 6' a. m.	16	0,36
11 h. 27'	37	0,32
11 h. 47'	57	0,31
12 h. 7' p. m.	77	0,28
1 h. 22'	152	0,25
2 h. 7'	197	0,21

Experiment 25.

Oct. 31, 1917. Rabbit B, weight 2230 g. 790 mg. acetone in 20 ccm. solution injected per rectum at 10,45 a. m., corresponding to 0,35 mg. per g. of bodily weight. (About 1 ccm. given off after a few minutes.) In the blood before the injection not over 0,005 ‰ acetone.

Table 46.

Hour	Time after taking	Conc. ‰
11 h. 1' a. m.	16	0,35
11 h. 14'	29	0,34
11 h. 31'	46	0,33
11 h. 49'	64	0,30
12 h. 7' p. m.	82	0,30
1 h. 14'	149	0,25
3 h. 5'	260	0,22

Experiment 26.

Nov. 17, 1917. Rabbit, weight 2930 g. At 10,45 a. m. 1026 mg. acetone per rectum in 20 ccm. solution, corresponding to 0,35 mg. per g. of bodily weight (about 1 ccm. given off immediately).

Table 47.

Hour	Time after taking	Conc. ‰
11 h. 0' a. m.	15	0,33
11 h. 15'	30	0,33
11 h. 30'	45	0,30
11 h. 45'	60	0,27
12 h. 2' p. m.	77	0,27
1 h. 10'	145	0,24

The results shew that the acetone in the experiment on the author was taken up into the blood per rectum with considerable rapidity, yet not so that any important cumulation could appear in the blood. Administered per os with empty ventricle to human beings, the acetone is taken up much more quickly than per rectum. With filled ventricle the intake proceeds somewhat more slowly than per rectum.

In rabbits the intake proceeds per rectum in about the same way as in human beings. The experiments shew no very powerful cumulation in the blood. Compared with the intake per os the resorption per rectum proceeds with very great rapidity.

D. Subcutaneous injection.

Experiment 27.

Jan. 10. 1918. Rabbit A, weight 2710 g. 949 mg. acetone in 24 ccm. solution subcutaneously injected at 10,45 a. m., an amount corresponding to 0,33 mg. per g. of bodily weight. Before the injection not over 0,005 ‰ in the blood.

Table 48.

Hour	Time after taking	Conc. ‰
11 h. 0' a. m.	15	0,21
11 h. 11'	26	0,28
11 h. 32'	47	0,34
12 h. 0' m.	75	0,32
1 h. 28' p. m.	163	0,29

Experiment 28.

Dec. 9, 1917. Rabbit D. weight 2682 g. 939 mg. acetone in 10 ccm. solution subcutaneously injected at 11.15 a. m., corresponding to 0.35 mg. per g. of bodily weight.

Table 49.

Hour	Time after taking	Conc. %
11 h. 20' a. m.	5	0.16
11 h. 25'	10	0.30
11 h. 30'	15	0.35
11 h. 40'	25	0.38
11 h. 50'	40	0.36
12 h. 10 p. m.	55	0.34
1 h. 25'	130	0.28

For other experiments with subcutaneous injection see Chap. III. With the subcutaneous injection the acetone is taken up into the blood somewhat quickly so that the maximum of the blood acetone curve is usually reached within the first half-hour after the injection. No cumulation in the blood can with certainty be observed. On account of the comparatively great velocity of invasion and the absence of cumulation in the blood, this method of administration is the most suitable for the determination of the relationship existing between blood acetone concentration and absolute quantity of the substance in the body. For this reason it has accordingly been used in most of the experiments dealing with this question.

E. Intraperitoneal injection.

Experiment 29.

Jan. 11, 1918. Rabbit E. weight 3105 g. Intraperitoneal injection without narcosis of 1087 mg. acetone in 10 ccm. aqueous solution. Injection at 10.33 a. m. (fig. 22).

Table 50.

Hour	Time after taking	Conc. %
10 h. 58' a. m.	5	0.48
11 h. 4'	11	0.47
11 h. 10'	17	0.42
11 h. 21'	28	0.39

Hour	Time after taking	Conc. ‰
11 h. 31'	38	0,33
11 h. 46'	53	0,35
12 h. 1' p. m.	68	0,33
2 h. 0'	187	0,28
2 h. 34'	221	0,27

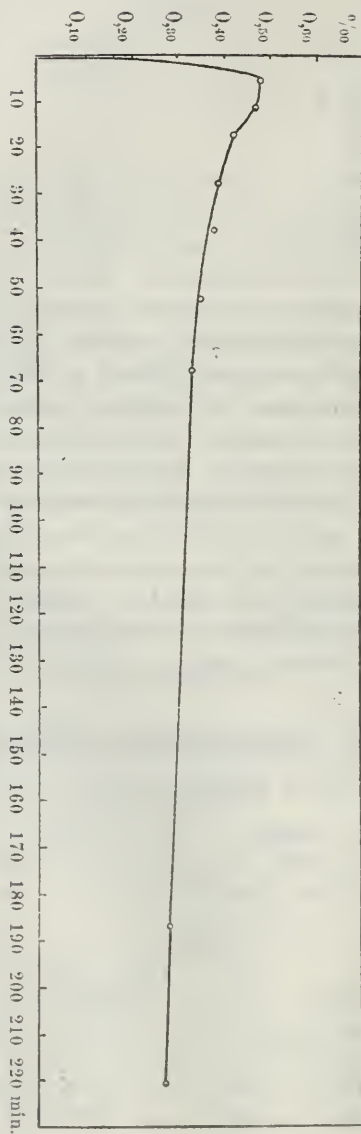


Fig. 22. Intraperitoneal injection. Exp. 29.

Experiment 30.

Jan. 15, 1918. Rabbit E, weight 3147 g. Intraperitoneal injection at 10,16 a. m. of 1101 mg. acetone in 20 ccm. solution, corresponding to 0,35 mg. per g. of bodily weight. Before the injection not more than 0,003 ‰ in the blood.

Table 51.

Hour	Time after taking	Conc. ‰
10 h. 22' a. m.	6	0,39
10 h. 27'	11	0,34
10 h. 32'	16	0,34
10 h. 41'	25	0,34
10 h. 58'	42	0,35
11 h. 54'	98	0,33
1 h. 0' p. m.	164	0,27
2 h. 30'	254	0,26

See further exp. 5, p. 6.

With the intraperitoneal injection the acetone is taken up into the blood with very great rapidity. If the concentration in the injected solution is high, as in exp. 29, a quite considerable cumulation can be observed in the blood. In this experiment the highest concentration was observed as soon as 5 minutes after the injection. In exp. 30, with a less concentrated solution, the highest concentration was observed 6 minutes after injection. The cumulation is here less evident.

Next to the intravenous injection the intraperitoneal injection in rabbits shews the most rapid intake of the acetone. The rapidity is so great that a very powerful influx of fluid from the peritoneal cavity into the blood probably takes place.

VI. Notes on the degree of narcosis in its dependence upon the quantity of the narcotic present in the body.

The experiments here described have shewn that the blood and probably also certain well vascularised tissues may be subject to a temporary cumulation of the narcotic and that the concentration can then widely exceed that which would arise at equilibrium of diffusion and with slow intake. This may

also be regarded as a general pharmaco-dynamic law, and its applicability can probably be extended to a great number of poisons, in the first instance to the in different narcotics. *One and the same quantity of narcotic existing in the body may, according to the rapidity with which it is introduced, represent quite different concentrations in the blood (or the brain) as a result of the presence or absence of an equilibrium of diffusion.* Moreover through an inner equalisation a narcosis could probably pass off without an elimination of the substance having to take place.

With the inhalation of chloroform and ether there seems to be a possibility of a temporary cumulation. Through the vast surface of the lungs great quantities of chloroform and ether can be taken in with a rapidity which may be compared with that of the intravenous injection. If the concentration in the inspiratory air is high, the substance can therefore approach the narcosis concentration in the blood and organs rich in blood-vessels (the brain) before an equilibrium of diffusion has had time to appear in the tissues poor in blood-vessels. This fact is of great practical importance. A temporary cumulation of this nature of a narcotic in the brain may possibly reach such a degree that the narcosis can become too deep, although only quite small quantities were administered. Here in, it may be, lies a contributory cause to the cases of death at the beginning of the narcosis which have sometimes been observed. The presence of the cumulation may however from another point of view offer certain advantages. Owing to the occurrence of the cumulation in the blood (or brain) a far smaller quantity of the narcotising substance is needed to induce narcosis than if the substance were to distribute itself at once *in equilibrio* over the whole organism. If the narcosis is broken off before the equilibrium of diffusion has appeared, its *effects will pass away more rapidly* on account of the inner equalisation than if the fall in concentration in the blood were brought about exclusively by elimination and metabolism.

The experiments described above (p. 122) in ether and chloroform narcosis seem to suggest that a temporary cumulation of these substances takes place in the blood. No other explanation lies to hand for the rapid fall in concentration in the blood during the first few minutes after the breaking off of the narcosis. This fall cannot be induced merely by the ex-

halation, for the velocity of exhalation cannot undergo such great changes.

For the further discussion of these questions more abundant material in the way of estimations of the concentration of the ether and the chloroform in the blood is the first and chief requisite. After that the time for the equalising of diffusion should be measured.

VII. Summary.

I. Acetone can be regarded as a representative of the indifferent narcotics. Its characteristics and action in the body are in many cases the same as those of other substances belonging to this group. By a study of the factors affecting the acetone concentration within the organism the author considers that he has been able to formulate certain general laws which also apply to the concentration of other indifferent narcotics.

II. The acetone concentration in the blood has been determined by the aid of the micromethod worked out by the author.

III. If a certain quantity of acetone is introduced into the body and the acetone concentration in the blood is afterwards tested at varying intervals of time, different values in the acetone concentration will be obtained according to the time that has elapsed from the moment of administration. The curve that can be drawn through the values for these estimations (the concentration curve) shews a rising and a falling part. If the estimations are extended over a period of about a day, the falling part of the concentration curve takes the characteristic form of a logarithmic curve. If in the curve the direct values for the concentration are exchanged for their logarithms, the observations arrange themselves in a straight line. *The fall in concentration in the blood is therefore at every moment proportional to the existing concentration.* The curve represents the expression

$$c_t = c_0 \cdot e^{-\alpha t}$$

where

c_0 = the initial concentration.

c_t = the concentration at the time t .

and

a = the velocity of fall.

The author has investigated the applicability of the formula to some other indifferent narcotics. The concentration of methyl alcohol in the blood shews a fairly good agreement with the formula laid down. In ether and chloroform narcosis the concentration of these substances in the blood also falls according to the formula, except during the first half-hour after the conclusion of the narcosis (according to calculation from NICLOUX' measurements). During the first 15—30 minutes however the fall in concentration proceeds with infinitely greater rapidity. The author considers that this is due to the diffusion of the substances from blood to tissues.

The author points out that the relationship between the absolute quantity of acetone present in the organism and the concentration in the blood at equilibrium of diffusion cannot with certainty be determined by introducing *a known quantity of acetone* into the organism and then estimating the blood acetone concentration resulting after a certain time. For with slow intake of the acetone part of the substance is converted and eliminated before the taking in is concluded. With rapid administration, e. g. intravenous injection, about an hour is required in the case of rabbits before an equilibrium of diffusion is set up between the acetone in the blood and in the tissues. During this period likewise some of the acetone manages to disappear. No single moment can therefore be obtained at which a *known* quantity of acetone is present under equilibrium of diffusion within the organism. The author proposes instead, after the administration of a certain quantity of acetone, to calculate the initial concentration from the whole curve of fall by the aid of the formula proposed. This method is not free from objections but should give more exact results than the method formerly used. The calculation has been performed for a number of experiments upon rabbits and human beings.

With a knowledge of the relationship between the blood acetone concentration and the absolute quantity of acetone we can obviously calculate approximately from the blood estima-

tion the absolute quantity of acetone present in the body. With a concentration of 0.1 per mille the author calculated in himself about 5.7 grammes of acetone.

With a knowledge of the velocity of fall (*a*) it is possible to calculate the amount of acetone which must be introduced into the organism for the maintenance of a constant concentration in the blood. In order to maintain the concentration 0.1 per mille in the author a supply of 3.7 mg. per minute or about 5.3 g. per day was required. This calculation may possibly prove to be of importance in the study of the acetone balance in diabetics.

IV. Several different factors contribute to the fall in concentration.

On the basis of his earlier studies in the elimination of the acetone through the lungs the author investigates the part played by the exhalation in the fall in concentration. He draws up the formula which would represent the fall in concentration assuming that the whole of the quantity of acetone introduced were eliminated through the lungs, and then discusses the changes which the exhalation undergoes if the fall in concentration is also affected by other factors, among which must be reckoned in the first instance the chemical metabolism of the acetone.

V. The acetone concentration in the blood varies considerably during the first two hours after the administration, according to the manner in which this is carried out. With intravenous injection the concentration in the blood is very high at the beginning and then it rapidly falls. The author shews that this rapid fall is due to the diffusion of the acetone from blood to tissues. There consequently appears at first a powerful cumulation of acetone in the blood. The equalisation requires about an hour's time in the rabbit. A similar cumulation may also appear in human beings when the acetone is taken on an empty stomach. In this case there appears in the acetone curve a curious point, which the author had before observed but had not explained. The resorption of the acetone with filled ventricle proceeds much more slowly and no cumulation then takes place.

VI. This temporary cumulation of an indifferent narcotic is not found exclusively in the blood but also extends to the well vascularised tissues of the body. In the inhalation of

chloroform and ether there is a possibility that a temporary cumulation may appear in the nervous system. By this means narcosis may set in with a far smaller quantity of the narcotising substance than if this substance at once distributed itself in equilibrium over the whole system. If the narcosis is broken off before equilibrium of diffusion has appeared, its effects pass away more rapidly on account of the inner equalisation than if the fall in concentration were brought about solely through elimination and metabolism.

Das Resultat von Thyreoideabehandlung in 9 Fällen von Alopecia areata maligna.

Von

JAMES STRANDBERG.

In meiner Arbeit »Beitrag zur Frage der Bedeutung der inneren Sekretion in der Dermatologie« habe ich die Frage von Alopecia areata und ihrer Ätiologie besonders mit Rücksicht auf die Möglichkeit eines Zusammenhanges zwischen dieser Krankheit und endokrinen Störungen diskutiert. Meine eigene Erfahrung gründete sich damals auf 6 organbehandelte Fälle von Alopecia areata maligna. Nur in einem Falle (Fall IX) war durch Thyreoideamedikation ein augenscheinlicher therapeutischer Effekt erzielt worden und man muss sich natürlich in gewissem Grade zweifelhaft stellen bei der Beantwortung der Frage, ob das Wiederwachsen von Haaren hier post oder propter eingetreten ist. Seitdem habe ich Gelegenheit gehabt weitere 3 Fälle zu behandeln und da diese manches von Interesse darbieten und früher gemachte Beobachtungen ergänzen, habe ich gemeint über dieselben berichten zu müssen.

Da dieser Aufsatz nur eine Fortsetzung meiner früheren Arbeit ist, habe ich die Fälle fortlaufend numeriert und der erste ist demnach hier als No XXVIII bezeichnet.

Fall XXVIII. Alma Ö, Kätnerstochter, geboren. 1901. Privatpatientin. Vater und Mutter leben, und sind gesund. Die Pat. hat einen Bruder von 13 Jahren, der vollkommen gesund ist. Eine

Schwester, geboren 1907, starb 6¹/₂ Jahre alt an Zuckerkrankheit. Keine bekannte Fälle von Missbildungen oder erblichen Krankheiten in der Verwandtschaft.

Die Pat. ist immer gesund gewesen und erinnert nicht eine Infektionskrankheit durchgemacht zu haben. Die Menses begannen im Alter von 15 Jahren und sind seitdem regelmässig gewesen. Sie ist nicht nervös gewesen. Bei der Geburt soll sie langes braunes Haar gehabt haben und später eine ähnliche Haartracht beibehalten haben bis vor 2 Jahren, wo das Haupthaar anfang stellenweise auszufallen. Der Haarausfall schritt rapide fort und innerhalb 1—2 Monaten war sie vollständig kahl. Mehrere verschiedene Haarwuchsmittel, auch ärztlich verordnete solche, sind später vergeblich versucht worden.



Fig. 1. 27. 3. 1918.

Status den 29. 6. 1917.

Mittelgrosses, proportioniert gebautes Mädchen, Mammae virginell. Thyreoidea normal gross. Die Aorta in das Jugulum hinaufgeschoben, systolisches Blasegeräusch über der Aorta. Lungen ohne Anmerkung. Zähne regelmässig, kräftig und gut erhalten bis auf zwei im Oberkiefer. Der Harn frei von Albumin und reduzierender Substanz, Wassermann negativ.

Die Haut ist in ihren ganzen Umfang bleich, aber von normaler Beschaffenheit. Nägel ohne Anmerkung, Schweissabsonderung normal.

Die Behaarung am Körper normal mit hellbraunen Lanugohaaren und ebenfalls Pubes und Axillarhaaren.

Am Kopf ist die Behaarung äusserst reduziert. Bei einem flüchtigen Anblick scheint die Patientin jeglichen Haupthaares, Augenhaare und Augenbrauen zu entbehren. Bei näherer Inspektion kann man jedoch spärliche weisse Haare am Scheitel und ebenfalls einzelne Haare an den Augenbrauen und den Augenlidrändern gewahren.

Der Patientin wurden Thyreoidetabletten (*Merck*) $0,10 \times 3$ pro die verordnet und sie reiste nach Hause.



Fig. 11. 27. 3. 1918.

Den 24. 7. 1917, demnach nicht ganz einen Monat nachher, erhielt ich einen Brief von dem Hausherrn der Patientin mit der Bitte um ein neues Rezept für weitere Behandlung. In dem Briefe stand, die Patientin habe nun auf der *ganzen* Kopfhaut, dichtes, feines Haar erhalten, das jedoch bei Streicheln teilweise loslässt.

27. 3. 1918 hatte ich Gelegenheit die Patientin wiederzusehen. Sie hatte nun die ganze Zeit hindurch Thyreoidetabletten einge-

nommen und keine Ungelegenheiten davon verspürt. Das Haar war sehr bedeutend gewachsen, was aus den Photographien ersichtlich ist. Der Kopf war mit einem 10—15 cm langen Haar bedeckt, das jedoch ziemlich dünn war und hie und da kahle Flecke aufwies. Das Haar war braungelb, trocken und von einer eigentümlichen, welken Beschaffenheit. Augenhaare und Augenbrauen waren ausgewachsen und zeigten normales Aussehen mit kräftigen dunkelbraunen Haaren.

Epikrise. Der Fall bietet nach seinem Aussehen und Entwicklung das Bild einer Alopecia areata maligna. Anzeichen von Störungen im Nervensystem oder endokrinen Organen habe ich nicht konstatieren können.

Der Effekt der Thyreoideamedikation war augenfällig. Ein beginnender Haarwuchs war sehr bald zu bemerken. Es muss auch bemerkt werden dass die Patientin ohne irgendwelche Unannehmlichkeiten während 9 Monaten eine kontinuierliche Organbehandlung vertragen hat.

Dieser Fall gleicht in mehreren Beziehungen dem früher von mir mit günstigem Resultat behandelten (Fall IX). Auch hier trat das Wiederwachsen des Haares, das zwei Jahre hindurch vollkommen gefehlt hatte, in unmittelbarem Anschluss an die Thyreoideabehandlung ein. Das Haar bekam auch einen eigentümlich trockenen welken Charakter und erreichte eine Länge von 15—20 cm. Es fing hier bald an von neuem stellenweise auszufallen und hat nun in den letzten Jahren trotz fortgesetzter Thyreoideamedikation wechselnde Perioden von Abfall und Wiederwuchs gezeigt.

Fall XXIX. A. V. G. 36 Jahre, Bäcker Privatpatient.

Der Vater starb im Alter von 30 Jahren an unbekannter Krankheit. Die Mutter lebt und ist gesund. 3 Geschwister leben, gesund. Ein Bruder starb 26 Jahre alt an Vergiftung. Der Pat. ist seit 12 Jahren verheiratet. Er hat 3 gesunde, wohlgestaltete Kinder im Alter von 6—12 Jahren. Keine Kinder sind gestorben, die Frau hat keinen Missgeburts gehabt.

Er ist im allgemeinen gesund und stark gewesen. Vor 8 Jahren fing das Haar an auszufallen. Er hatte vorher ein dichtes dunkelbraunes Haupthaar und ebenfalls braunen Bart und Schnurrbart. Das Haar fiel fleckweise aus und im Laufe von ein paar Monaten war er vollständig kahl auf dem Kopf und im Gesicht. Pubeshaare, Axillarhaare, Lanugo und Nägel veränderten sich nicht. Ungefähr gleichzeitig traten weisse Flecke an Rumpf und Extremitäten auf.

Er konsultierte verschiedene Ärzte wegen seines Haarausfalles. Man liess ihn zeitweilig interne Arsenikmedikation und diverse Sal-

ben und Haartinkturen versuchen, jedoch alles ohne den geringsten Erfolg.

Zeitweilig war er von Jucken und Ausschlag an den Beinen be-
lästigt, was jedoch dank ärztlicher Behandlung verschwunden ist.

Status den 24. 4. 1917.

Starker und gesunder Mann. Länge 166 cm. Gewicht 70 kg.
Allgemeine Hautfarbe ziemlich bleich. An Rumpf und Extremitäten
ein typischer, symmetrisch angeordneter Vitiligo mit bis zu handteller-
grossen depigmentierten Flecken.



Fig. III. 13. 10. 1917.

Zähne schlecht, kariert, eine Mehrzahl fort. Die Thyreoidea pal-
pabel, nicht vergrössert. Genitalia normal entwickelt. Innere Organe
ohne Anmerkung. W. R. negativ. Harn frei, von Albumin und
reduzierender Substanz. Der Patient macht einen intelligenten und
ruhigen Eindruck.

Die Behaarung an Rumpf und Extremitäten normal. Nägel von
gewöhnlichem Aussehen. Schweissekretion ohne Anmerkung.

Auf den ersten Anblick scheint der Patient jeglicher Behaarung
am Kopf und im Gesicht zu entbehren. Bei genauer Inspektion
werden einzelne helle Flaumbärchen am Scheitel und einzelne weisse,
kurze Schnurrbartstoppeln wahrgenommen.

Behandlung. Thyreoidea in Form von Thyraden (*Knoll*) und tabl. thyreoid. (*Merck*) — es mussten verschiedene Präparate verschrieben werden auf Grund der Schwierigkeit dasselbe Fabrikat zu erhalten. Die Dosis hat zwischen $0,10 \times 3$ und $0,15 \times 3$ gewechselt.

Tagesnotizen.

29. 5. Es hat den Anschein als wären am Scheitel einige Haare ausgewachsen. 16. 6. Deutliche weisse Augenbrauen sind ausgewachsen. Die Haare auf dem Scheitel dichter und länger. Der Schnurrbart ersichtlich verbessert. 13. 10. Der Haarzuwachs be-



Fig. IV. 13. 10. 1917.

trächtlich vermehrt mit 1—2 cm langen, dünnen Haaren auf dem Scheitel. Die meisten Haare sind weiss farblos. Einige dunkle Haare werden doch beobachtet. (Photographie.)

1918. 15. 12. Der Patient teilt mit, dass er zeitweilig das Einnehmen von Thyreoidea fortgesetzt und keine Beschwerden davon gehabt hat. Der Haarwuchs hat beträchtlich zugenommen und er ist selbst besonders zufrieden mit dem kosmetischen Resultat, da er nicht mehr den Eindruck macht auf dem Kopf total haarlos zu sein, sondern lediglich schwachen Haarwuchs zu haben und daher nicht dieselbe Aufmerksamkeit erregt wie zuvor. Wenn er mit den Tabletten aufhört, hört der Haarwuchs auf, um bei beginnender Medi-

kation von neuem zuzunehmen. Er hat nun seit circa 2 Monaten keine Tabletten eingenommen. Der Kopf ist dünn bewachsen mit langen bis 10—12 cm langen dunkelbraunen Haaren. Sie sind ziemlich dünn aber im übrigen von normalem Aussehen. Der Patient schneidet sich das Haar damit es nicht zu lang werden soll. Schnurrbart, Augenbrauen und Augenhaare sind im letzten Jahr ziemlich unverändert geblieben. (Photographie.)



Fig. V. 15. 12. 1918.

Epikrise. Der Fall betrifft einen Mann mit Alopecia areata et decalvans, kombiniert mit Vitiligo. Das gleichzeitige Auftreten von Alopecia areata und Vitiligo ist ja eine recht gewöhnliche Erscheinung.

Das Allgemeinbefinden des Patienten ist offenbar immer gut gewesen und irgendwelche Abnormitäten von endokrinen Organen haben nicht nachgewiesen werden können.

Auch in diesem Fall hat die Thyreoideabehandlung einen deutlichen Effekt mit Wiederwachsen der Haare gehabt. Die Behaarung ist freilich schwach geblieben, aber es dürfte doch ziemlich einzigartig sein Wiederwuchs von Haar zu sehen

in einem Fall von Totalalopecie, die 8 Jahre bestanden und während dieser Zeit allen therapeutischen Versuchen Widerstand geboten hat.

Der Verlauf des Falles zeigt auch, dass es lange dauern kann bevor der gewünschte Effekt der Behandlung eintritt. Man darf daher die Behandlung nicht eher als missglückt aufgeben als wenn nach mindestens 6—8 Wochen sich keine Spur von vermehrtem Haarwuchs gezeigt hat.

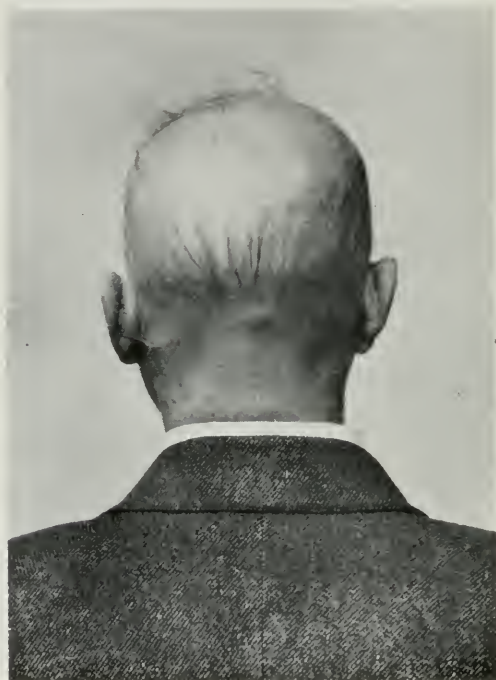


Fig. VI. 15. 12. 1918.

Fall XXX. Elin J., Frau, geboren 1883. Privatpatientin.

In hereditärer Hinsicht kann angeführt werden, dass eine entfernte Verwandte (Andergeschwisterkind) der Patientin seit der Geburt hochgradige ektodermale Hemmungsmisbildungen (Mangel an Schweissdrüsen, Haaren und Zähnen) gezeigt hat. Dieser Fall ist von mir in dieser Zeitschrift Bd. 51. Abt. II. Heft Nr 1 näher beschrieben.

Die Patientin ist immer gesund gewesen. Sie verheiratete sich 1911 und hat zwei gesunde Kinder im Alter von 7 und 2 Jahren. Vor Beginn der jetzigen Krankheit hatte die Pat. kräftiges blondes Haar. 1914 im Frühjahr fing dasselbe an fleckweise auszufallen

und innerhalb 3 Wochen war sie vollständig kahl. Pubeshaare, Axillenhaare und Lanugo fielen auch aus, wuchsen aber nach einiger Zeit wieder. Dagegen blieb der Kopf kahl.

Die Patientin hat mehrere Ärzte konsultiert. Keine Haarmittel haben geholfen. mehrere Male ist ihr Allgemeinbefinden genau untersucht worden, aber laut Angabe hat nichts Abnormes konstatiert werden können. Menses regelmässig, normal.

Während der letzten Schwangerschaft wuchs das Haar aus und wurde zur grossen Freude der Patientin ungefähr ebenso reichlich, wie vor Beginn der Krankheit. Einige Zeit nach der Entbindung, wo die Menstruation sich von neuem einstellte, fing es wieder an auszufallen und die Pat. war bald wieder kahlköpfig und ist seitdem so verblieben.

Status 16. 2. 1918. Grosse, gut gewachsene Frau mit gut erhaltenen, hübschen Zähnen und normalen Nägeln. Innere Organe ohne Anmerkung. Die Thyreoidea normalgross. Schweissabsonderung normal. Haare an Pubes, in den Axillen und Lanugohaare blond, ohne Anm.

Abgesehen von einigen 1—2 dm langen, trockenen, gelben Haaren, die eine gänsekiel dicke Strähne im Nacken bilden, ist die Pat. vollkommen kahl auf dem Kopf. Die Scheitelhaut im übrigen normal mit sichtbaren Poren. Augenhaare und Augenbrauen fehlen vollständig.

Behandlung. Tabl. thyreoid. $0,10 \times 2$.

Verlauf. Die Patientin, die aus der Provinz war, reiste nach Hause und ich habe sie später nicht wieder zu sehen bekommen. Brieflich hat sie mitgeteilt, dass sie die Behandlung nicht vertragen habe, sie sei unruhig geworden, habe Herzklopfen und Schweisse bekommen und daher aufgehört die Tabletten einzunehmen. Da ich sie nicht dazu bringen konnte nach Stockholm herüberzukommen, habe ich keine Behandlung fortführen können.

Epikrise. Auch in diesem Fall liegt eine Alopecia areata et decalvans vor. Obgleich ich nur ein Mal Gelegenheit hatte die Patientin zu untersuchen und die dann vorgeschriebene Behandlung nicht durchgeführt wurde, glaubte ich doch auf Grund des eigentümlichen Verlaufes der Krankheit den Fall erwähnen zu müssen. Ich ziele hierbei zunächst auf die Angabe in der Anamnese ab, dass das Haar während der Gravidität wiederwuchs um nach partus bei der Wiederkehr der Menstruation von neuem auszufallen. NORMAN, MEACHEN und PROVIS haben (Ref im british journal of dermatology 1912) über eine vollständig analoge Beobachtung berichtet. Beiläufig kann ich auch erwähnen, dass Professor C. BOECK mir während des Dermatologenkongresses in Christiania 1916 erzählte, dass er konsultiert worden war von und den Krankheitsverlauf ver-

folgt hatte bei einer Frau mit Totalalopecie, wo das Haar in ähnlicher Weise während mehrerer auf einander folgender Graviditäten wiedergewachsen war. Dieser Fall ist leider nicht publiziert. Vielleicht könnte man in diesen Fällen durch Behandlung mit Präparaten von anderen Organen als der Thyreoidea, z. B. der Placenta einen therapeutischen Effekt erhalten. Dass der auf Grund der Gravidität veränderte Chemismus in diesen Fällen den Haarwuchs günstig beeinflusst hat, ist klar. Die Ursache des Haarausfalles dahingegen ist schwerer zu erklären.



Fig. VII. Dezember 1918.

Ausser den hier referierten neuen Fällen möchte ich auch ein paar Worte über einen früheren Patienten, nämlich Fall VIII, erwähnen. Die Krankengeschichte, welche einen Mann, geboren 1884, Patient auf Konradsberg, wo er unter der Diagnose *dementia praecox* gepflegt wurde, betrifft, wurde mir zu-

vorkommend von Dr. WIGERT mitgeteilt. Der Patient, der eine ausgesprochene Hypotrichosis darbot, wurde längere Zeit mit Thyreoidea ohne Erfolg behandelt. In der letzten Zeit hat sich der psychische Zustand des Patienten bedeutend gebessert und im Zusammenhang damit wurde ein kräftiger Zuwachs der Haare des Patienten beobachtet (Photographie Dezember 1918, vergleiche damit die Bilder auf S. 100 u. 101 in meiner früheren Arbeit).

*

Eine Zusammenstellung der wichtigsten Beobachtungen in den von mir beschriebenen Fällen von Alopecia areata et maligna ergibt folgendes:

1) Unter 9 beobachteten Fällen waren drei Frauen (Fall IX, XXVIII und XXX) und sechs Männer.

2) In keinem Fall sind sichere endokrine Störungen konstatiert worden.

3) In zwei Fällen (VII und VIII) lag *dementia praecox* vor.

4) In einem Fall (VII) war Syphilis vorhanden. In den übrigen Fällen hat diese Krankheit nicht konstatiert werden können.

5) In sämtlichen Fällen wurden Versuche mit Thyreoideabehandlung gemacht. Diese ist jedoch in zwei Fällen (XI u. XXX) von kurzer Dauer gewesen und hat hier nicht näher kontrolliert werden können. In drei Fällen (IX, XXVIII u. XXIX) wurde im Anschluss an die Behandlung ein deutlicher Wiederwuchs von Haaren beobachtet.

6) In einem Fall (XXX) der durch die Thyreoideabehandlung nicht günstig beeinflusst wurde, wuchs das Haar während einer Gravidität wieder, um beim Wiedereintritt der Menstruation von neuem auszufallen. In einem Fall (VIII), Mann mit *Dementia praecox*, der gleichfalls bei Organtherapie nicht besser wurde, trat ein Wiederwachsen von Haaren im Zusammenhang mit einer Verbesserung des psychischen Zustandes des Patienten ein.

Auf Grund der hier dargelegten Resultate mit Sicherheit die Frage zu beantworten, ob die Ätiologie der Alopecia areata maligna in endokrinen Störungen zu suchen ist, ist nicht möglich. Die Fälle sind vor allem gar zu wenige. Bemerkenswert ist jedoch, dass in 5 Fällen von 9 sich eine bedeutende Besserung eingestellt hat, in drei Fällen bei Thyreoideamedikation, in zwei Fällen spontan, in einem Falle während einer Gravidität, im andern während einer temporären Verbesserung einer vorhandenen Dementia praecox, einer Krankheit, deren Zusammenhang mit inneren sekretorischen Störungen höchst wahrscheinlich ist.

Über die Einwirkung passiver Körperlageveränderungen auf die Pulsfrequenz und das Elektrokardiogramm.

Von

HENRIK ENGHOFF.

Cand. Med.

Einleitung. Geschichte.

Die sowohl im täglichen Leben als vor allem beim Turnen und beim Ausüben gewisser Sportzweige, z. B. des Schwimmens, oft vorkommenden Veränderungen der Körperlage sind nicht selten von bedeutender Grösse. Typische Beispiele dafür sind solche Bewegungen wie Stand auf den Händen, bei dem der Turner aus normaler Vertikallage schnell in Vertikallage mit abwärts gerichtetem Kopf übergeht, Sturzfallen und Spitzensturzfallen, fallhängende Stellung und Überschlag usw. Dass diese und ähnliche Bewegungen einen grossen Einfluss auf die Verteilung des Blutes im Gefässsystem ausüben, sieht man unmittelbar ein, auch dass sie, wenn sie mit Aktivität der betreffenden Person verbunden sind, auf das Herz einwirken. Solche Veränderungen der Körperlage scheinen indessen auch eine spezielle Einwirkung auf das Herz zu haben, die zum Vorschein kommt, wenn die Person sich beim Ausführen der Bewegung passiv verhält. Ich habe versucht, unter Zuhilfenahme des Elektrokardiogramms, diese Einwirkung zu beobachten. Ich habe mit anderen Worten das EKG von Personen

aufgenommen, deren Körperlage ohne ihre eigene Mitwirkung schnell verändert worden ist. Bisher habe ich nur die Einwirkung bei Drehung aus der horizontalen Rückenlage in die Vertikallage mit abwärts gerichtetem Kopf und in die Vertikallage mit aufwärts gerichtetem Kopf, also der gewöhnlichen aufrechten Stellung, untersucht. Ich habe also durch eine Reihe von Versuchen die formverändernde Einwirkung eines rein äusseren Moments¹⁾ auf EKG teilweise zeigen wollen. Dieses Moment scheint indessen nicht ganz einheitlich zu sein, sondern man kann in den Veränderungen, die es verursacht, die Wirkung anderer Faktoren verspüren, die früher untersucht worden sind.

So z. B. liegen in der Literatur Berichte über einige Untersuchungen vor betreffs des Einflusses, den Abweichungen vom Normalen in der Lage des Herzens auf die Form des EKG ausüben. Konventionell leitet man in der Weise ab, dass die Hauptzacken nach oben gerichtet werden. Dies geschieht, wenn man an die Herzspitze oder, wie es praktisch geschieht, an ihr Äquivalent die Elektrode anlegt, die mit dem positiven Pol eines galvanischen Elements verbunden werden muss, damit das Schattenbild der Saite sich nach oben bewegt.²⁾ Wird nun die unter gewöhnlichen Umständen übliche Ableitungsweise bei *Dextropositio cordis* (NICOLAI 1911³⁾, SELININ 1912⁴⁾ u. a.) gebraucht, findet man, dass die Hauptzacken nach unten gerichtet werden. Es treten also Formveränderungen ein, denen ähnlich, die man erhält, wenn die Elektroden bei Elektrokardiographierung eines Herzens in Normallage die Plätze wechseln.⁵⁾ Indessen geben sich auch geringere Veränderungen der Herzlage im EKG zu erkennen in Übereinstimmung mit der Weise, in der Veränderungen eintreten, wenn die Elektroden anders angelegt werden. EINTHOVEN (1908)⁶⁾ u. a. hebt des-

¹⁾ Zu äusseren Momenten rechne ich solche, die ihren Sitz nicht im Herzen selbst haben. Vgl. R. H. KAHN: Das Elektrokardiogramm. Ergebnisse d. Physiol. XIV Jahrg. 1914. S. 49.

²⁾ R. H. KAHN: Das Elektrokardiogramm. Ergebnisse d. Physiol. XIV Jahrg. 1914. S. 26.

³⁾ G. F. NICOLAI: Das Elektrokardiogramm bei Dextrocardie und anderen Lageveränderungen des Herzens. Berl. klin. Wochenschr. 1911. Nr. 2. S. 52.

⁴⁾ W. PH. SELININ: Zur physikalischen Analyse des Elektrokardiogramms. Pflügers Arch. Bd. 146. 1912. S. 341.

⁵⁾ Vgl. R. H. KAHN: Das Elektrokardiogramm. Ergebnisse d. Physiol. XIV Jahrg. 1914. S. 71.

⁶⁾ W. EINTHOVEN: Weiteres über das Elektrokardiogramm. Pflügers Arch. Bd. 122. 1908. S. 553.

halb hervor, dass man aus der Form des EKG auf die Lage des Herzens schliessen können muss.

Bei Tieren hat man nach Öffnen des Thorax und des Herzbeutels die Lage des Herzens experimentell geändert und die Wirkung auf EKG studiert. HOFFMANN (1909)¹⁾ findet, dass das EKG einer Katze (Abl. II: rechter Vorderfuss — linker Hinterfuss), deren Herzspitze »eine ziemlich erhebliche Verlagerung« nach links erlitten hat, nur wenig verändert wird, während eine Drehung der Herzspitze nach rechts typische Veränderung ergibt; vor allem wird die R-Zacke kleiner. Derselbe Autor (1909, a. a. O. S. 616) hat in zwei Fällen die Einwirkung untersucht, die Lageveränderungen des menschlichen Herzens mitführen. Die Verlagerung war im einen Falle durch linksseitiges, im anderen durch rechtsseitiges pleuritischen Exsudat verursacht. Nur im ersten Falle konnte ein Unterschied im EKG vor und nach Punktion wahrgenommen werden. In Übereinstimmung hiermit teilt PŘIBAM (1909)²⁾ einen Fall mit, wo die Elektrokardiogramme vor und nach Punktion eines hochgradigen linksseitigen pleuritischen Exsudats (mit Ausnahme der »Muskelzacken«) ganz identisch waren.

Experimentell haben HOFFMANN und GRAU die Lage des Herzens bei Homo geändert. Nach Aufblähen des Magens findet HOFFMANN (1909, a. a. O. S. 616) keine erwähnenswerte Veränderung, wenn Ableitung I oder II gebraucht wird, aber bei Ableitung III wird R kleiner und S grösser. In diesem Falle dürften sich indessen nervöse Einflüsse u. a. geltend gemacht haben (NICOLAI, 1911, a. a. O. S. 53).

Über die Einwirkung der Körperlage haben EINTHOVEN und DE LINT (1900)³⁾ mit Kapillarelektrometer Untersuchungen gemacht. Bei Abl. I fanden sie, dass, beim Übergang aus der rechten in die linke Seitenlage die Zacken P und Q in dem konstruierten Elektrokardiogramm fast verschwanden, dass R und T kleiner wurden, obgleich verhältnismässig in bedeutend geringerem Grade als die erstgenannten Zacken, und dass S grösser wurde. In einer späteren Untersuchung scheint indes-

¹⁾ A. HOFFMANN: Die Kritik des Elektrokardiogramms. Verhandl. des Kongr. f. Innere Medizin. 1909. S. 615.

²⁾ A. PŘIBAM: Über das Elektrokardiogramm bei Herzverlagerung. Prag. Med. Wochenschr. 1910. Nr. 14. S. 177.

³⁾ W. EINTHOVEN und K. DE LINT: Über das normale menschliche Elektrokardiogramm und über die capillar-elektrometrische Untersuchung einiger Herzkranken. Pflügers Arch. Bd. 80. 1900. S. 148.

sen EINTHOVEN nebst FAHR und DE WAART (1913)¹⁾ zu einem entgegengesetzten Resultat gekommen zu sein betreffs der Relation zwischen der Körperlage und der Grösse der S-Zacke. So z. B. zeigen sie, dass die S-Zacke in fünf von zehn untersuchten Fällen bei Abl. I grösser wurde, wenn die Versuchsperson sich von der linken auf die rechte Seite drehte, und dass sie in den übrigen fünf Fällen dieselbe Grösse beibehielt oder fehlte. Auch über die verschiedene Form des EKG bei Elektrokardiographierung in Rückenlage, Bauchlage und sitzender Stellung haben sie Untersuchungen gemacht. Nach HERING (1909)²⁾ soll bei derselben Ableitungsweise keine prinzipielle Veränderung im Aussehen des EKG eintreten, wenn die Körperlage verändert wird. Doch hebt er hervor, dass die Zacken im Stehen am grössten sind und in der linken Seitenlage am kleinsten. Hiermit stimmen drei EKG überein, die KRAUS und NICOLAI (1910)³⁾ mitteilen.

Über den Einfluss der Atembewegung auf die Form des EKG liegen mehrere Berichte vor. SAMOJLOFF⁴⁾ konstatiert, dass synchron mit den verschiedenen Phasen der Atmung eine Veränderung in der Grösse der Zacken stattfindet, so dass sie bei Expiration am grössten sind und bei Inspiration am kleinsten. EINTHOVEN (1908, a. a. O. S. 561) konstatiert, dass in den Fällen, wo man eine Einwirkung der Atembewegungen wahrnehmen kann,⁵⁾ diese sich entweder in der Weise zu erkennen gibt, dass das System Q, R, S (oft nur R) bei tiefster Einatmung gleichsam abgeplattet wird, oder dass, namentlich bei Abl. III, das System auf zwei kleine Zacken reduziert wird, oder dass S grösser wird. Zu fast demselben Resultat kommt KAHN (1909)⁶⁾ bei seinen Untersuchungen. KRAUS und NICO-

¹⁾ W. EINTHOVEN, G. FAHR und A. DE WAART: Über die Richtung und die manifesten Grösse der Potentialschwankungen im menschlichen Herzen und über den Einfluss der Herzlage auf die Form des Elektrokardiogramms. Pflügers Arch. Bd. 150. 1913. S. 302.

²⁾ H. E. HERING: Das Elektrokardiogramm. Deutsche Med. Wochenschr. 1909. Nr. 34. S. 1503.

³⁾ F. KRAUS und G. F. NICOLAI: Das Elektrokardiogramm des gesunden und kranken Menschen. Veit et Co, Leipzig. 1910. S. 257.

⁴⁾ Nach R. H. KAHN: Das Elektrokardiogramm. Ergebnisse d. Physiol. XIV Jahrg. 1914. S. 98.

⁵⁾ Nicht immer lässt sich eine solche nachweisen. Sogar in dem Fall, wo ein Patient, der CHEYNE-STOKES Phänomen zeigte, teils bei heftigster Dyspnoe, teils bei Apnoe elektrokardiographiert wurde, konnte man keinen nennenswerten Unterschied in der Form der Elektrokardiogramme wahrnehmen. (EINTHOVEN, 1908, a. a. O. S. 564).

⁶⁾ R. H. KAHN: Weitere Beiträge zur Kenntnis des Elektrokardiogrammes. Pflügers Arch. Bd. 129. 1909. S. 306.

LAI (1910. a. a. O. S. 103, 258) zeigen in ein paar Elektrokardiogrammen, dass die Zacken bei Inspiration kleiner werden. Durch Berechnung der manifesten Grösse der verschiedenen Zacken bei verschiedener Ableitungsweise zeigen EINTHOVEN, FAHR und DE WAART (1913. a. a. O. S. 276, 292), dass der Hauptgrund der Einwirkung der Atmung auf die Form des EKG nicht, wie gewisse Autoren geltend machen, in den Verlagerungen zu suchen ist, die das Herz wegen der rhythmischen Lageveränderungen des Zwerchfells beim Atmen erleidet. Namentlich für die Grösse der Zacken P und T konstatieren sie die Einwirkung des Vagustonus. Indessen werden die Grenzen des Gebietes, innerhalb dessen die genannten Zacken variieren, nicht synchron mit Maximum und Minimum des Vagustonus erreicht, wie sie auch nicht mit der äussersten In- und Expirationslage zusammenfallen. Auf niedrige Frequenz bei Vagusreizung folgt verkleinerte, bisweilen diphasische oder sogar negative, P-Zacke (Abl. III), während gesteigerte Frequenz normale Grösse der Zacke ergibt. Bei diesen ihren Versuchen haben sie die Versuchspersonen so kräftig atmen lassen, dass der Unterschied in der Luftmenge der Lungen bei äusserster In- und Expirationslage zwei Drittel von der Vitalkapazität war. BLUMENFELD und PUTZIG (1914)¹⁾ haben bei Versuchen mit Hunden (Abl. I, II, Anus — Oesoph.) konstatiert, dass die Variationen der P- und T-Zacken nervösen Ursprungs sind und von Vagustonus abhängig, weil die Variationen teils nach Vagotomie verschwinden, teils nicht mit der Atmung, sondern mit der Frequenz konform verlaufen. Sie finden, dass die Variationen der R-Zacke von den Tonusveränderungen der extrakardialen Nerven grossenteils unabhängig sind. Die auftretenden Frequenzänderungen beruhen ihrer Meinung nach auf einer primären autochtonen Tätigkeit des Hemmungszentrums, die durch perifer ausgelöste Reizungen sekundär modifiziert werden.

Der Einfluss, den eine gesteigerte Pulsfrequenz auf die Form des EKG hat, ist auch untersucht worden. EINTHOVEN und DE LINT (1900, a. a. O. S. 143) haben, nachdem sie mit Zuhilfenahme eines Kapillarelektrometers bei Ableitung vom rechten Arm und von der Brustwand in der Nähe vom Apex cordis

¹⁾ E. BLUMENFELD und H. PUTZIG: Experimentelle elektrokardiographische Studien über die Wirkung der Respiration auf die Herztätigkeit. Pflügers Arch. Bd. 155. 1914. S. 443.

EKG von ruhenden Personen registriert haben, die betreffenden Personen eine bestimmte Arbeit ausführen lassen, z. B. Treppen laufen, Gewichte heben usw. Darauf sind Elektrokardiogramme wieder registriert worden. In den darauf konstruierten EKG waren R und T bald vergrössert, bald verkleinert, während P, Q und S in konstanter Weise verändert worden waren, so dass P regelmässig kleiner geworden war, Q und S dagegen grösser. Der erste Teil des EKG war fast unverändert, der zweite fast immer kürzer.¹⁾ Später hat EINTHOVEN (1908, a. a. O. S. 565) konstatiert, dass man bei Abl. I keine grösseren Formveränderungen des EKG nach körperlicher Anstrengung findet, aber dass bei Abl. II P und T grösser wurden, während Q, R und S keine auffallende Veränderung erlitten. Bei Abl. III wurden die P- und T-Zacken auch grösser. HOFFMANN (1909, a. a. O. S. 618), der T bei Morbus Basedowi grösser fand, weist auf eine gewisse Relation zwischen der Grösse der T-Zacke und der Zeit für Ventrikelsystole hin, so dass, wenn T vergrössert ist, die Zeit der »elektrographischen Kammersystole« auffallend kurz ist. Gesteigerte Frequenz macht nach EINTHOVEN, FAHR und DE WAART (1913, a. a. O. S. 305) die Werte der manifesten Grössen der P- und T-Zacken grösser. Was die Vergrösserung der erstgenannten Zacke betrifft, ist sie ausschliesslich von der Frequenzsteigerung abhängig. Die Erklärung ihrer Vergrösserung ist nach ihnen in schwächerem Vagustonus zu suchen.

Dass die Herzfrequenz bei Arbeit gesteigert wird, weil die Diastole kürzer wird, ist schon lange bekannt. Indessen haben MÜLLER und NICOLAI (1908)²⁾ elektrokardiographisch konstatiert, dass auch die Zeit der Systole kürzer wird, obgleich verhältnismässig weniger, und dass die T-Zacke an Grösse erheblich zunimmt und dass die R-Zacke kleiner wird. Die Vergrösserung der T-Zacke bei Arbeit finden auch NICOLAI und SIMONS (1909)³⁾ bei einer späteren Untersuchung. STRUBELL erhält variierende Werte bei ähnlichen Untersuchungen. So z. B.

¹⁾ Unter dem ersten Teil des EKG versteht EINTHOVEN den Teil, der sich von Anfang der P-Zacke bis Anfang der R-Zacke erstreckt, unter dem zweiten Teil die Partie, die darauf folgt und mit dem Ende der T-Zacke endet.

²⁾ MÜLLER und NICOLAI: Über den Einfluss der Arbeit auf das Elektrokardiogramm des Menschen, Zentralbl. f. Physiol. Bd. 22. Nr. 2. 1908. S. 58.

³⁾ G. F. NICOLAI und A. SIMONS: Zur Klinik des Elektrokardiogramms. Mediz. Klinik. V Jahrg. Bd. 1. Nr. 5. 1909. S. 164.

teilt er einen Fall (1909)¹⁾ mit, wo die T-Zacke des EKG eines zwanzigjährigen Menschen, der eine anstrengende Schwimmung ausgeführt hatte, erheblich reduziert war im Verhältnis zu der Grösse, die sie normal hatte bei gleichzeitiger starker Frequenz des Pulses. Er erhält teils ähnliche, teils entgegengesetzte Ergebnisse bei der Untersuchung einiger Personen, die an einem Wettschwimmen teilgenommen hatten.²⁾

Ungefähr dieselbe Einwirkung, die Arbeit auf die Form des EKG ausübt, hat nach ROTHBERGER und WINTERBERG (1910)³⁾ faradische oder toxische Reizung der beiden Ganglia stellata. Diese Wirkung doppelseitiger Reizung ist aus den Formveränderungen resultierend, die eine Reizung jedes Ganglion bewirkt, doch meistens mit Überwiegen der Wirkungen vom rechten Ganglion stellatum. Das Resultat ist eine erheblich gesteigerte Pulsfrequenz, die in der Regel zu einer Superponierung der P-Zacke auf die vorhergehende T-Zacke führt. Ausserdem wird der Teil des EKG, der unmittelbar auf R folgt, wieder horizontal (vgl. unten!).

Normaler, aber kräftiger N. accelerans ergibt grosse P-Zacke, aber kleine R-Zacke und ziemlich hohe positive T-Zacke. Wenn man Ganglia stellata von ihren zentralen Verbindungen lospräpariert, werden P und T sehr verkleinert oder verschwinden ganz, während R vergrössert wird. Wird nun N. accelerans dexter gereizt, wird R wieder verkleinert; P und T werden grösser, und in »typischen Fällen« wird die letztgenannte Zacke diphasisch mit vorhergehender negativer Phase. Die Pulsfrequenz wird erheblich gesteigert. Reizung des linken N. accelerans gibt variierend pos. oder neg. P-Zacke, verkleinerte R-Zacke, die kleiner als im vorigen Falle werden kann, und oft eine ausgesprochene S-Zacke; T wird grösser und diphasisch mit nachfolgender neg. Phase. Die chronotrope Wirkung ist kleiner als bei Reizung des rechten Ganglion stellatum.

Nach Vagotomie beim Hund (Abl. II) erhält EINTHOVEN (1908, a. a. O. S. 535) mehr als verdoppelte Pulsfrequenz mit Superponierung von P auf die vorhergehende T-Zacke, kürzere

¹⁾ A. STRUBELL: Zur Klinik des Elektrokardiogramms. Verhandl. des Kongr. f. Innere Medizin. 1909. S. 630.

²⁾ Nach R. H. KAHN: Das Elektrokardiogramm. Ergebnisse d. Physiol. XIV Jahrg. 1914. S. 103.

³⁾ J. ROTHBERGER und H. WINTERBERG: Über den Ausdruck der Wirkung der Herznerven im Elektrokardiogramm. Zentralbl. f. Physiol. Bd. 24. Nr. 6. 1910. S. 247 und J. ROTHBERGER und H. WINTERBERG: Über die Beziehung der Herznerven zur Form des Elektrokardiogramms. Pflügers Arch. Bd. 135. 1910. S. 506.

Zeit für die Kontraktion des Vorhofes und für den ersten und zweiten Teil des EKG. Von den Zacken wird T verkleinert, während S und namentlich P vergrössert wird. Die übrigen Zacken waren unverändert. HERING (1909)¹⁾ findet auch nach Vagatomie beim Hunde so grosse Frequenzsteigerung, dass P auf T superponiert wird, und ausserdem ausgesprochene Q-Zacke.

Schwache Vagusreizung beim Hunde (Abl. II) verursacht nach EINTHOVEN (1908, a. a. O. S. 538) Verlängerung der Herzpause und einigermaßen auch der Zeit für Kammersystole und verkleinerte P-Zacke. Wurde die Reizung gesteigert, stockte das Herz anfangs, danach trat eine verkleinerte, diphasische P-Zacke auf. EINTHOVEN meint, dass der Vorhof sich allmählich erholt, während die Kammer dem »Alles- oder Nichts-Gesetz« folgt. KAHN (1909)²⁾ erhält unter denselben Versuchsbedingungen Resultate, die mit denen übereinstimmen, zu denen EINTHOVEN gekommen ist, während HERING (1909, a. a. O. S. 156) bei dyspnoischer oder dyspnoischer und elektrischer Vagusreizung beim Hunde findet, dass die R-Zacke etwas verkleinert wurde, ohne dass, wie er bemerkt, die vorhergehende Herzpause verlängert war, und eine abschwächende Wirkung auf die Vorhöfe in diesen Versuchen wahrnehmbar war. SAMOJLOFF (1910)³⁾ ist bei Versuchen mit Katzen zu demselben Resultat gekommen wie EINTHOVEN bei seinen Versuchen mit Hunden. Er findet Atypizität insofern, als P während der Reizung fehlt, aber Kammersystole bleibt. Diese rührt seiner Meinung nach automatisch vom Hischen Bündel her.

Nach ROTHBERGER und WINTERBERG (1910, a. a. O.) verursacht hoher Vagustonus bei intaktem Tier Verkleinerung oder Wegfall von P und T und Vergrösserung von R. KRAUS, NICOLAI und MEYER (1914)⁴⁾ haben auch gefunden, dass P und T unter obenerwähnten Verhältnissen verkleinert werden oder verschwinden. Sie haben weiter gefunden, dass Vagusreizung und also geringere Frequenz und grösseres Schlagvolumen Vergrösserung von R, Verkleinerung oder Wegfall von S und Ver-

¹⁾ H. E. HERING: Experimentelle Studien an Säugethieren über das Elektrokardiogramm. Pflügers Arch. Bd. 127. 1909. S. 158.

²⁾ R. H. KAHN: Beiträge zur Kenntnis des Elektrokardiogrammes. Pflügers Arch. Bd. 126. 1909. S. 215.

³⁾ A. SAMOJLOFF: Weitere Beiträge zur Elektrophysiologie des Herzens. Pflügers Arch. Bd. 135. 1910. S. 454.

⁴⁾ F. KRAUS, G. F. NICOLAI und E. MEYER: Prinzipielles und Experimentelles über das Elektrokardiogramm. Pflügers Arch. Bd. 155. 1914. S. 97.

kleinerung von P verursachen. Doch heben sie hervor, dass P grösser werden kann, wenn die Blutfülle des Herzens bei schwacher Vagusreizung zunimmt. Plötzlich gesteigerte Reizungsfrequenz bei z. B. Vagotomie verursacht immer Absorption von P durch die vorhergehende T-Zacke.

Die Einwirkung des Blutdruckes auf die Form des EKG ist von LINETZKY (1912)¹⁾ untersucht worden. Dieser Autor findet, dass die P-Zacke bei Variationen des Blutdruckes nur unbedeutende Veränderungen erleidet, während gesteigerter Blutdruck eine erhebliche Vergrösserung der R-Zacke und eine sehr grosse Verkleinerung der T-Zacke verursacht.

Technik und technische Hilfsmittel.

Bei den im Folgenden geschilderten Untersuchungen über die Einwirkung auf die Form des EKG, die schnelle Veränderungen der Körperlage verursachen, habe ich so genau wie möglich dieselben Versuchsbedingungen in den verschiedenen Fällen zu erhalten versucht. Dadurch ist es möglich geworden, diese zu komparieren. Wie man leicht einsieht und wie u. a. KRAUS und NICOLAI (1910, a. a. O. S. 67) streng betont haben, ist nicht nur die Ausschlagsempfindlichkeit, in einer gewissen Anzahl Millimeter per Millivolt gemessen, sondern auch die Stärke des Magnetfeldes, die verschiedenen Dimensionen der Saite usw. von grosser Bedeutung für das Aussehen eines Elektrokardiogramms. In Übereinstimmung damit wurden bei allen Versuchen die Elektromagnete mit einem Strome von konstanter und gleich grosser Stromstärke gespeist, dieselbe Saite, ein Platinadraht von ungefähr 1500 Ohm Widerstand, gebraucht, die Vergrösserung war dieselbe (330mal), und natürlich war auch die Ausschlagsempfindlichkeit gleich gross, nämlich 8 Millimeter für 1 Millivolt, für welchen Ausschlag eine Zeit von im Durchschnitt 0,027 Sek. erforderlich ist. Ebenso habe ich bei allen Versuchen mit denselben Elektroden gearbeitet und Abl. I nach EINTHOVEN benutzt. Nur in einigen von den letzten Elektrokardiographierungen habe ich insofern eine Veränderung in den Versuchsbedingungen vorgenommen, als ich in Serie mit der Saite einen Kondensator von zwei Mikro-

¹⁾ S. LINETZKY: Die Beziehung der Form des Elektrokardiogramms zu dem Lebensalter, der Herzgrösse und dem Blutdruck. 1912. S. 15.

farad eingeschaltet habe. Dadurch wird gewiss die Form der Zacken in hohem Grade beeinflusst (KRAUS und NICOLAI, 1910, a. a. O. S. 72), aber in diesen Elektrokardiogrammen habe ich keine Berechnungen über die Grösse der Zacken gemacht, sondern nur über die Pulsfrequenz und eventuell über die Zeit für die verschiedenen Teile des EKG, in welchem Falle, wie u. a. DODGE und BENEDICT (1915)¹⁾ zeigen, der Kondensator in hohem Grade die Photographierung vereinfacht.

Die von mir benutzten Elektroden bestehen aus zwei Paar dünner Silberbleche, jedes in einen Sack aus dichtem aber dünnem Baumwollzeug eingenäht, mit bis auf Körperwärme erwärmter Kochsalzlösung (1:100) getränkt.²⁾ Für Elektrokardiographie können diese aus Polarisationsgesichtspunkt als völlig genügend betrachtet werden, wenn man die von GILDEMEISTER (1915)³⁾ nachgewiesene Tatsache in Erwägung zieht, dass die Verwendbarkeit der Elektroden bei Elektrokardiographie mehr von der Grösse der Polarisationskapazität als von ihrer Unpolarisierbarkeit abhängig ist. Er sagt (1915, a. a. O. S. 33): »Bei der Registrierung alternierender Ströme von nicht zu geringer Frequenz (Elektrokardiogramme u. dgl.) . . . sind die sogenannten unpolarisierbaren Elektroden ganz überflüssig, da es nur auf die Erreichung einer gewissen Polarisationskapazität ankommt.« Jede Elektrode besteht, wie oben erwähnt, aus zwei dünnen, biegbaren Silberblechen, die durch einen geschmeidigen Kupferdraht mit einer gemeinsamen Klemmschraube und dadurch also indirekt mit einander in Leitung stehen. Jedes von den Blechen hat eine Fläche von ungefähr ($6 \times 15 =$) 90 qcm. Die zusammengesetzte Elektrode erhält also eine Fläche von ungefähr 180 qcm, was nach GILDEMEISTER (1915, a. a. O. S. 33) als mehr als genug betrachtet werden muss. Ebe die Elektroden an die Arme der Versuchsperson angelegt worden sind, habe ich sie mit Alkohol gewaschen. Danach ist das eine Blech an die Volarseite, das andere an die Dorsalseite des Unterarms angelegt und durch Gazebinden

¹⁾ R. DODGE and FR. G. BENEDICT: Psychological Effects of Alcohol, Washington 1915. S. 193.

²⁾ Elektroden, nach demselben Prinzip konstruiert, sind vorher von JAMES und WILLIAMS gebraucht worden. (W. B. JAMES and H. B. WILLIAMS: The Elektrokardiogram in Clinical Medicine. The Am. Journ. of the Med. Sciences. CXL. 1910. S. 413.)

³⁾ M. GILDEMEISTER: Über die Polarisation der Elektroden, die zu elektrophysiologischen Zwecken gebraucht werden. Zeitschr. f. biolog. Technik und Methodik. 1915. Bd. 3. S. 28.

da fixiert worden. Wegen ihrer Biegsamkeit liegen sie der Haut dicht an, auch wenn die Gazebinden nicht sehr fest gewickelt sind. Damit sie während der ganzen Dauer des Versuches denselben Feuchtigkeitsgrad beibehalten, habe ich sie mit Wasser von Körpertemperatur eingetränkt und über dieselben eine dünne Schicht Baumwolle gelegt, die auch mit erwärmtem Wasser wohl genetzt war. Darüber schliesslich habe ich ein Stück Wachstaft gelegt. Dadurch dürfte die Verdunstung, praktisch genommen, verhindert sein. Daneben hat es sich herausgestellt, dass die Temperatur während des Versuches fast konstant gewesen ist. Wenn die Elektroden nicht gebraucht worden sind, sind sie in Kochsalzlösung (1:100) verwahrt und durch einen Kupferdraht mit einander verbunden worden (GILDEMEISTER, 1915, a. a. O. S. 36). Einige Male habe ich sie mit Kreide und Wasser abgeputzt. Der Widerstand in der Patientenleitung, in der von WERTHEIM-SALOMONSON (1915)¹⁾ angegebenen Weise berechnet, wird beim Benutzen der erwähnten Elektroden im Durchschnitt 7,000 Ohm.

Die Zeitregistrierung auf den Elektrokardiogrammen ist mittels eines Episkotisters erfolgt. Das Rad derselben trägt fünf Speichen, von denen eine ein wenig grösser als die vier übrigen ist. Bei der Rotierung des Rades passieren die Speichen an der Blendenöffnung des Beleuchtungsmikroskops vorüber und schliessen einen Augenblick die beleuchtenden Lichtstrahlen aus. Die Folge davon ist, dass wir auf der Platte vier schmale und eine etwas dickere Ordinate für jede Umdrehung des Episkotisterrades erhalten. Dessen Rotationsgeschwindigkeit ist fünf Umdrehungen in der Sekunde. Also entspricht der Abstand zwischen zwei aufeinander folgenden Ordinaten $\frac{1}{25}$ Sek. und der Abstand zwischen zwei aufeinander folgenden dicken Ordinaten $\frac{1}{5}$ Sek. Ausser den erwähnten Linien werden auch ein System Abszissen auf die Platte projiziert. Der Abstand zwischen ihnen ist 1 Millimeter. Da auch unter diesen jede fünfte dicker ist und da die Platte mit einer Geschwindigkeit von 25 mm die Sek. vorwärts getrieben wird, erhält man auf den Elektrokardiogrammen teils eine Karrierung mit Seiten von 1 Millimeter, teils eine grössere Karrierung, von gröberen Linien begrenzt und mit Seiten von 5 Millimeter. Die oben angegebene Geschwindigkeit von 25 mm

¹⁾ J. K. A. WERTHEIM-SALOMONSON: Die Hilfsmessungen bei dem Saitengalvanometer. Zeitschr. f. biolog. Technik und Methodik. 1915. Bd 3. S. 16.

die Sek. der Platte kann indessen etwas variieren. Mit diesen Variationen folgen ganz natürlich kleinere Abweichungen in der quadratischen Form der Vierecke.

Der Apparat, den ich konstruiert habe, um die Körperlage der Versuchsperson schnell ändern zu können, besteht aus einer um eine transverselle Achse drehbaren Platte, auf der die Versuchsperson fixiert wird. Die Platte (1) ist gepolstert, und an ihrer Unterseite ist die Achse festgeschraubt. Diese ruht in

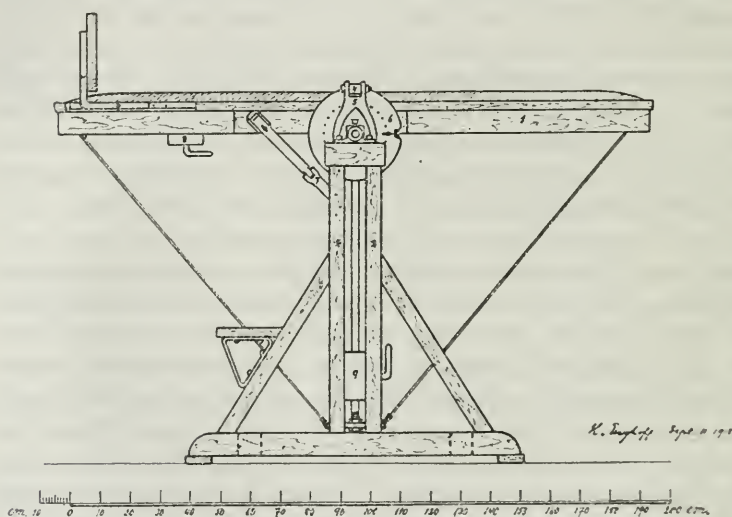


Fig. 1. Profilzeichnung des Apparats.

zwei von einem hölzernen Stativ (2) getragenen Lagern. Auf das eine Ende der Achse ist ein Sperrrad gesteckt, das mittels zwei Eisenschienen an der Platte befestigt ist. Das Sperrrad hat 24 Zähne. Zwischen zwei Zähnen und damit auch zwischen zwei Zahnlücken ist also ein Abstand von 15°. Einen Sperrzahn (4) trägt eine Gabel (5), die an das Stativ geschraubt ist. Dicht am Sperrrad befindet sich an der Achse eine drehbare runde Scheibe (6), die etwas grösseren Durchmesser als das Sperrrad hat und mit einem Ausschnitt versehen ist. Durch Drehung der Scheibe kann dieser Ausschnitt gerade vor jede beliebige Zahnücke des Sperrrads gebracht werden. Da die

Scheibe mit 24. in Abständen von 15° voneinander gelegenen Bohrlöchern versehen ist, und da diese einem Loch mit Gewinde im Sperrad entsprechen, kann man sie mittels einer Schraube in der gewünschten Lage fixieren. Der Sperrzahn gleitet bei der Drehung der grossen gepolsterten Platte über den Rand der obenerwähnten runden Scheibe hinweg und kann also in die Zahnücke des Sperrades eingreifen, für die der Ausschnitt eingestellt war. Dadurch kann man, während die Versuchsperson sich noch in Horizontallage befindet, den Apparat für den Neigungswinkel einstellen, den er nach der Drehung einnehmen soll. Da der Abstand zwischen den Zahnücken des Sperrades 15° ist, wird der Neigungswinkel 15° oder

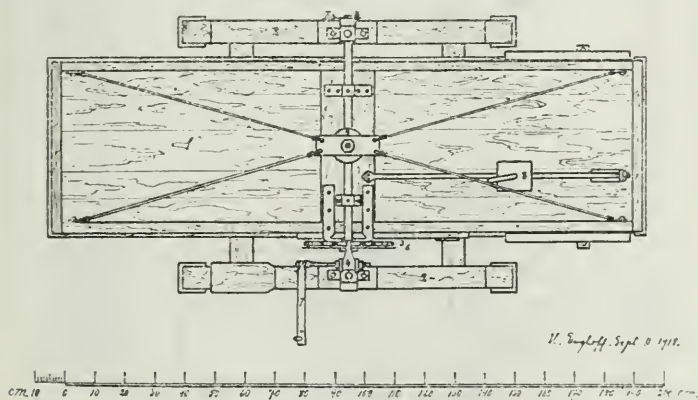


Fig. 2. Der Apparat von oben gesehen, nachdem die Platte 180° gedreht worden ist.

ein Vielfaches davon. Der Apparat ist mit einer einfachen Absperrvorrichtung versehen, die die Platte in der Horizontallage fixiert. Unter der Platte befinden sich zwei Gewichte (8 und 9). Das eine von ihnen (8) ist in der Längsrichtung der Platte von der Mitte nach dem Fussende verschiebbar, das andere (9) in einer zu der Platte winkelrechten Richtung. Dadurch kann man, nachdem die Versuchsperson auf der Platte fixiert worden ist, den Apparat ins Gleichgewicht bringen. Die folgende Drehung erfordert dann viel geringere Anstrengung. Später habe ich an den einen Stellring (Hemmrings) der Achse eine Riemenscheibe geschraubt (auf keiner der Figuren sichtbar). An der Riemenscheibe befestigt und um dieselbe gewickelt befindet sich ein Seil, das bei 10 kg Belastung

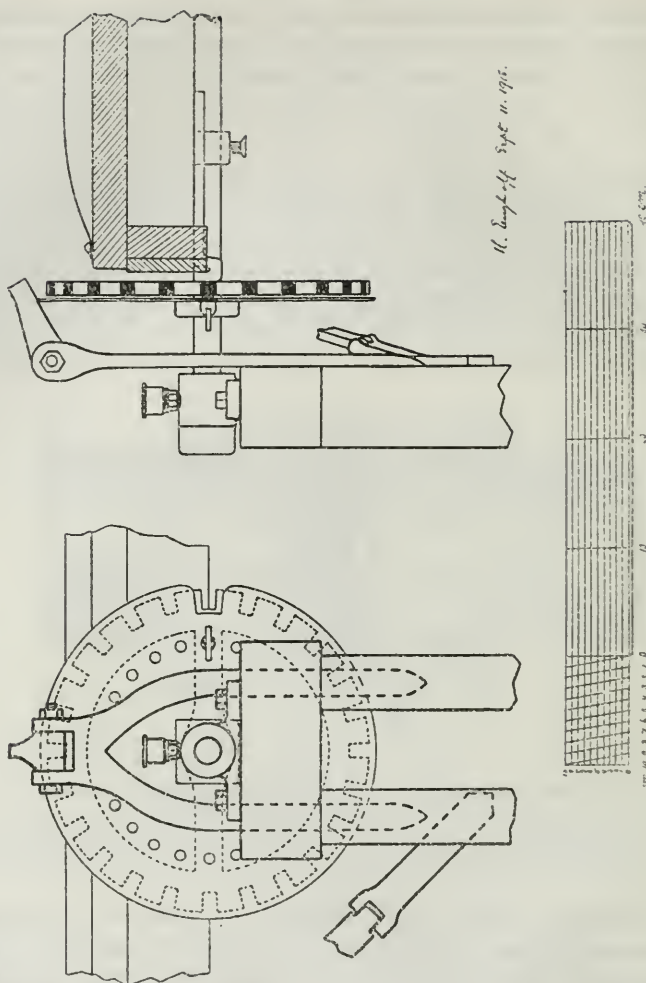


Fig. 3. Sperrad und Sperrvorrichtung.

den Apparat mit gewünschter Geschwindigkeit dreht. Diese ist aber akzeleriert, weshalb der Gehilfe gegen das Ende der Drehung, die gewöhnlich 2 bis 3 Sek. in Anspruch nimmt, etwas bremsen muss.

Die Versuchsperson wird mittels zwei Paar Gurte auf der Platte fixiert. Das eine Paar (10) ist zusammengenäht, so dass die Gurte einen spitzen Winkel mit einander bilden. Die zusammengenähte Stelle ist mittels eines Bolzens, der durch die Polsterung und die Holzplatte geht, ungefähr 45 cm von der

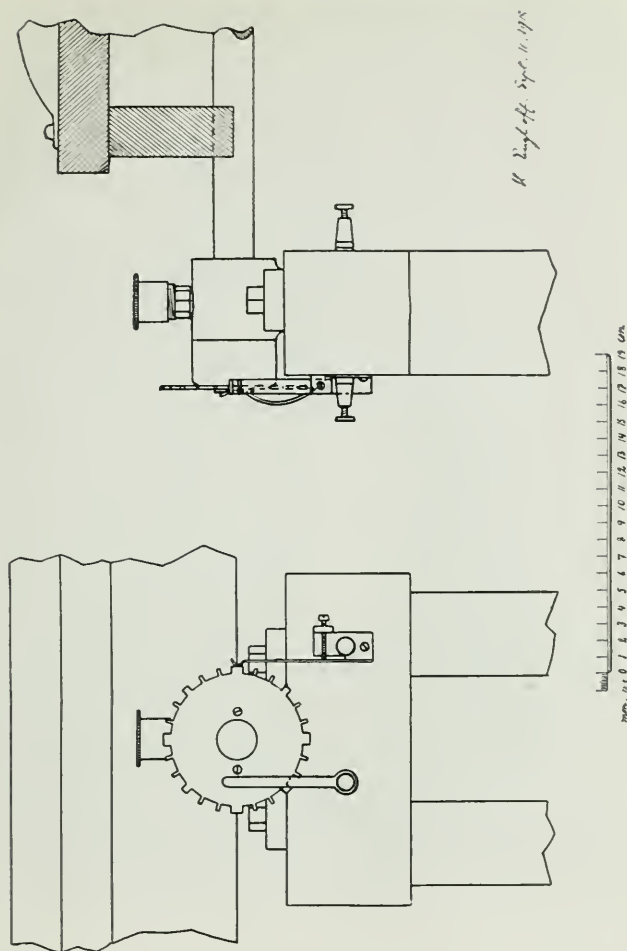


Fig. 4. Kontaktrad.

Achse an der Platte befestigt. Diese Gurte werden wie Tragbänder über die Schultern der Versuchsperson gelegt und in einen eisernen Ring auf der Brust geschnallt. In diesen Ring ist auch das andere Paar (11) geschnallt. Der Ausgangspunkt dieser Gurte ist an der Längsseite der Holzplatte ungefähr 15 cm von der Achse. Die Füße werden dadurch fixiert, dass sie in ein Paar Fusshalter gesteckt werden, die an einer Fussplatte (13) befestigt sind. Diese ist in der Längsrichtung der Platte verschiebbar.

Auf den Elektrokardiogrammen wird der Drehungsverlaufs-



Fig. 5. Der Apparat mit Versuchsobjekt, 90° abwärts gedreht.

d. h. der Zeitpunkt, wo die Drehung beginnt, wo sie aufhört und die Drehungsgeschwindigkeit der 15°-Phasen, mittels folgender Vorrichtung registriert: Ein Messingrad, mit 24 Kontaktzacken in Abständen von 15 versehen, ist an den einen Hemmring der Achse geschraubt. Über die ebene Fläche des Rades gleitet eine Kontaktbürste, über die Kontaktzacken eine andere. Jedesmal, wenn die letztgenannte Kontaktbürste über eine Zacke gleitet, wird ein elektrischer Strom geschlossen. Dieser passiert einen Elektromagnet, und an dessen Anker ist ein dünnes Metallstäbchen aus Blech befestigt. Die Spitze des Stäbchens liegt unmittelbar vor dem untersten Teil der

spaltförmigen Blendenöffnung, durch die die Platte beleuchtet wird, und also werden die Bewegungen des Stäbchens auf dem Elektrokardiogramm registriert. Von den Kontaktzacken sind 16 spitz. Die vier, die einer Drehung von 0° , 90° , 180° und 270° entsprechen, sind ziemlich dick und diejenigen, die einer Drehung von 45° , 135° , 225° und 315° entsprechen, mitteldick. Dadurch wird die Ablesung des Drehungsverlaufes an der Markierungslinie des Elektrokardiogrammes erheblich erleichtert.

Die Aktionsströme des Herzens werden über die Elektroden durch zwei isolierte Kupferdrähte genommen, die an der Unterseite der drehbaren Platte befestigt sind und in der Nähe der Achse in ungefähr 30 cm lange lose Enden auslaufen. Diese können in ein paar Klemmschrauben gesteckt werden, die am Holzstativ in der Nähe des Achsenlagers montiert sind, und von denen die Leitung nach dem Saitengalvanometer ausgeht.

Die oben beschriebene drehbare Platte, auf der die Versuchspersonen placiert werden, hat bei meinen Versuchen in einem anderen Zimmer gestanden als dem, in dem der Saitengalvanometer seinen Platz hat. Dies hat zur Folge gehabt, dass ich ziemlich lange Leitungen habe gebrauchen müssen, teils als Verbindung zwischen der Versuchsperson und dem Saitengalvanometer, teils wegen der Markierung des Drehungsverlaufes, teils schliesslich wegen der Signalierung, wodurch mein Gehilfe unterrichtet worden ist, wann die Drehung stattfinden sollte. Obgleich die erstgenannte Leitung mit sehr grosser Sorgfalt ausgelegt worden ist, habe ich es nicht verhindern können, dass Induktionsströme bisweilen in derselben aufgetreten sind, welche Ströme die Elektrokardiogramme teilweise deformiert haben.

Vorgenommene Untersuchungen.

Das Herz ist bei allen den Personen, die sich mir als Versuchsobjekte zur Verfügung gestellt haben, von Herrn Privatdozent E. WIDMARK gütigst klinisch untersucht worden. Es ergab sich, dass die meisten in dieser Hinsicht völlig gesund waren, und nur in einigen Fällen kam ein ausgesprochener Herzfehler vor. Die Versuchspersonen waren

sowohl männliche als weibliche und meistens im Alter von 20—30 Jahren. Sie wiesen insofern grosse Verschiedenheiten auf, als einige eifrige Turner und Sportsleute sind, während andere fast kein Interesse dafür haben. Auch darin herrschte grosser Unterschied, dass einige rein psychisch auf die schnellen Körperlageveränderungen sehr kräftig reagierten, während in den meisten Fällen die Versuchspersonen sich fast psychisch indifferent verhielten. Fast regelmässig wurden die Elektrokardiogramme bei den Drehungen durch kleinere Zacken deformiert, von Kontraktionen der Skelettmuskulatur verursacht, auch in Fällen, wo das Objekt sich in so hohem Grade passiv verhielt, dass es kaum wusste, was vorging. Während der Drehung verschob sich die Nullinie oft erheblich, und die Verschiebung erhielt sich ziemlich lange, nicht selten so lange wie die neue Körperlage eingenommen wurde. Deshalb musste ich oft während der Drehung die Stärke des Kompensationsstromes ändern, was wiederum das Elektrokardiogramm teilweise deformierte. Die letztgenannten Übelstände sind in den Fällen entfernt, wo die EKG mit eingeschaltetem Kondensator aufgenommen wurden.

Für jede Versuchsperson habe ich sieben Elektrokardiogramme aufgenommen. Das erste wurde photographiert, während das Objekt sich in der Horizontallage befand. Das zweite während der Drehung, durch die die Versuchsperson abwärts gerichtet wurde. Die zwei darauf folgenden wurden aufgenommen 12 bzw. 22 Sek. nachdem das Signal zur betreffenden Drehung gegeben wurde. Die drei letzten Elektrokardiogramme sind aufgenommen, teils während die Versuchsperson schnell aus der Horizontallage in die aufrechte Stellung gedreht wurde, teils 12 bzw. 22 Sek. nach Anfang dieser Drehung. Der Grund weshalb ich sieben Elektrokardiogramme aufgenommen habe und nicht nur drei, das eine in der Horizontallage, die beiden anderen während der Drehung und nach der Drehung mit dem Kopf nach unten bzw. nach oben und jedes während ungefähr 35 à 36 Sek., ist der, dass man in dem Elektrokardiographen, der zu meiner Verfügung stand, keine Films gebrauchen konnte, sondern nur Platten von 30 cm Länge. Deshalb sah ich mich genötigt, von jeder Person sieben EKG aufzunehmen, um die Wirkungen beobachten zu können, die sich nicht nur unmittelbar, sondern auch eine kürzere Zeit (30 Sek.) nach der Drehung zu erkennen geben. Damit die

Versuchsperson Gelegenheit haben sollte, sich von den Wirkungen der unmittelbar vorhergehenden Drehung zu erholen, liess ich wenigstens fünf Minuten zwischen den einzelnen Elektrokardiographierungen verfließen.

Beim Berechnen der Grösse der Zacken und der Zeit, die die verschiedenen Teile des EKG in Anspruch nehmen, habe ich gewöhnlich das Medium von fünf Messungen genommen. Bisweilen habe ich mich indessen mit drei Messungen begnügen müssen, ja, einige Male nur mit einer. Danach habe ich für einige Fälle die Dispersion berechnet und da gefunden, dass ich P—R, R—T und R—R im Durchschnitt bis auf weniger als 0,01 Sek., T—P mit einer Genauigkeit von 0,05 angeben kann. Von den Zacken lässt sich Q bis auf 0,1 mm, P und T bis auf 0,2, S und Tp bis auf 0,4 und R bis auf 0,5 mm berechnen. Auf diese Berechnungen der ungefährlichen Dispersion gestützt, habe ich in die folgenden Tabellen keine Differenz aufgenommen, die den Wert der entsprechenden Dispersion nicht erreicht. Bei der Bestimmung der verschiedenen Teile des EKG habe ich den Abstand zwischen den Spitzen von P und R, R und T, T und P und schliesslich R und R gemessen. Die Werte, die ich in dieser Weise erhalten habe, sind keine absoluten Masse für die Diastole, die Kammersystole usw., sondern sind nur relative Zahlen für die genannten Quantitäten. Der Grund, weshalb ich für meine Messungen diese Abstände gewählt habe, und nicht diejenigen, die die verschiedenen Aktionsphasen des Herzens wirklich repräsentieren, also z. B. den Abstand vom Anfang der R-Zacke bis Ende der T-Zacke, ist der, dass es viel leichter ist, die ersteren als die letzteren zu bestimmen. Ich habe mich, wie man sieht, der Nomenklatur EINTHOVENS bedient. In den Elektrokardiogrammen von mehreren meiner Versuchspersonen kommt indessen eine Zacke vor, die in EINTHOVENS Schema nicht bezeichnet ist, nämlich eine »negative» Fluktuation unmittelbar nach der T-Zacke. Ich habe sie mit Tp bezeichnet. Auch kommt die von EINTHOVEN in späteren Werken als U bezeichnete Hebung über die Nulllinie zwischen T und P nicht selten vor.

Die im Folgenden gegebenen Tabellen enthalten u. a. Kolumnen, die so bezeichnet sind: »5 Sek.» usw. »nach Beginn der Abwärts —» bzw. »Aufwärtsdrehung». In diesen Kolumnen wird sowohl der Durchschnittsunterschied in Pulsfrequenz

angegeben, der zwischen der Frequenz in der Horizontallage und 5, 20, 30 Sek. nach 90° Drehung nach oben oder nach unten vorhanden ist, als der prozentuelle Unterschied¹⁾ zwischen den Medien der verschiedenen Quantitäten in EKG, von Personen teils in der Horizontallage, teils nach 90° Drehung aufgenommen. Die letztgenannten Medien sind für die Zeiten 5, 20 und 30 Sek. nach Anfang der Drehung berechnet. Die Zeichen + und — geben Steigerung bzw. Abnahme der Pulsfrequenz und der Quantitäten des EKG an.

Ser. I.

Versuchsperson: weiblich. Schülerin des 1. Jahreskursus des Südschwedischen Gymnastischen Instituts. Alter: 18 J.

Puls in Horizontallage: 68.

Veränderung in	5 Sek.	20 Sek.	30 Sek.	5 Sek.	20 Sek.	30 Sek.
	Nach Beginn der Abwärtsdrehung			Nach Beginn der Aufwärtsdrehung		
Puls	— 18	— 18	— 20	+ 26	+ 2	+ 4
P—R	0	— 7 %	0	— 7 %	— 13 %	— 13 %
R—T	0	0	+ 4 %	— 7 %	— 7 %	— 4 %
T—P	+ 69 %	+ 78 %	+ 82 %	— 47 %	0	0
P	0	0	+ 18 %	0	0	0
R	— 14 %	— 13 %	— 13 %	— 13 %	— 7 %	— 9 %
S	0	0	+ 13 %	0	0	0
T	0	0	0	— 21 %	— 29 %	— 17 %

Ser. II.

Versuchsperson: Mann. Student der Universität Lund. Alter: 21 J. Das Herz war ziemlich erweitert; die linke Grenze lag $1\frac{1}{2}$ —1 Querfinger links von der Mamillarlinie. Herzspitzenstoss war breiter als normal und im 5. Interkostalraum fühlbar. Schwaches systolisches Geräusch über Mitralis, stärkeres über Aorta. Die Drehung schien indessen kein grösseres Unbehagen zu verursachen.

Puls in Horizontallage: 58.

¹⁾ Dieser Unterschied ist in Prozenten der Quantitätswerte des EKG angegeben, wenn die Versuchsperson sich in der Horizontallage befindet.

Veränderung in	5 Sek.	20 Sek.	30 Sek.	5 Sek.	20 Sek.	30 Sek.
	Nach Beginn der Abwärtsdrehung			Nach Beginn der Aufwärtsdrehung		
Puls	— 8	— 10	— 11	+ 6	+ 6	+ 3
P—R	— 12 %	— 6 %	— 12 %	0	— 6 %	— 12 %
R—T	0	0	0	— 4 %	— 4 %	0
T—P	+ 40 %	+ 37 %	+ 41 %	— 16 %	— 9 %	0
P	—	0	0	— 23 %	—	0
Q	—	0	— 9 %	— 27 %	—	— 73 %
R	—	+ 12 %	+ 18 %	— 27 %	—	— 21 %
S	—	+ 19 %	0	— 15 %	—	— 41 %
T	—	— 6 %	+ 26 %	— 29 %	—	— 9 %
Tp	—	0	0	0	—	0

Ser. III.

Versuchsperson: Mann. Student der Universität Lund. Alter: 21 J. Die Drehung verursachte der Versuchsperson ziemlich grosses psychisches Unbehagen.

Puls in Horizontallage: 62.

Veränderung in	5 Sek.	20 Sek.	30 Sek.	5 Sek.	20 Sek.	30 Sek.
	Nach Beginn der Abwärtsdrehung			Nach Beginn der Aufwärtsdrehung		
Puls	— 7	— 4	0	+ 17	+ 22	+ 10
P—R	—	—	—	—	—	0
R—T	0	+ 5 %	+ 10 %	+ 5 %	0	+ 5 %
T—P	—	—	—	—	—	— 21 %
P	—	—	—	—	—	+ 22 %
R	— 15 %	— 18 %	— 8 %	— 20 %	— 30 %	— 13 %
S	+ 41 %	0	+ 24 %	— 21 %	0	0
T	— 14 %	0	+ 7 %	— 10 %	— 31 %	— 28 %
Tp	0	0	— 78 %	— 62 %	—	—

Mit Ausnahme des ersten und letzten Elektrokardiogramms wurden alle durch kleinere Zacken, von Muskelkontraktionen verursacht, mehr oder weniger deformiert. Eine Folge davon war, dass ich die P-Zacke nur in zwei Fällen habe messen können, da sie nämlich von »Muskelzacken« gedeckt war.

Ser. IV.

Versuchsperson: weiblich. Schülerin des 1. Jahreskursus des Südschwedischen Gymnastischen Instituts. Alter: 20 J. Die Versuchsperson hat sich dem Sport viel gewidmet. Das Herz war ein wenig erweitert: die linke Grenze lag $\frac{1}{2}$ Querfinger links von der Mamillarlinie.

Puls in Horizontallage: 77.

Veränderung in	5 Sek.	20 Sek.	30 Sek.	5 Sek.	20 Sek.	30 Sek.
	Nach Beginn der Abwärtsdrehung			Nach Beginn der Aufwärtsdrehung.		
Puls	— 10	— 16	— 14	+ 10	— 1	+ 5
P—R	— 33 %	— 20 %	— 13 %	— 20 %	— 27 %	— 20 %
R—T	+ 4 %	+ 4 %	+ 8 %	0	0	— 4 %
T—P	+ 28 %	+ 53 %	+ 47 %	— 29 %	+ 21 %	0
P	— 47 %	— 40 %	— 20 %	— 20 %	— 33 %	— 27 %
R	— 12 %	+ 7 %	+ 6 %	0	0	— 16 %
S	+ 50 %	+ 45 %	+ 25 %	0	0	0
T	— 12 %	+ 24 %	— 8 %	— 24 %	— 20 %	— 28 %
Tp	—	0	—	—	—	—

Ser. I.

Versuchsperson: weiblich. Schülerin des 1. Jahreskursus des Südschwedischen Gymnastischen Instituts. Alter: 23 J.

Puls in Horizontallage: 63.

Veränderung in	5 Sek.	20 Sek.	30 Sek.	5 Sek.	20 Sek.	30 Sek.
	Nach Beginn der Abwärtsdrehung			Nach Beginn der Aufwärtsdrehung		
Puls	— 16	— 13	— 12	+ 10	— 5	+ 1
P—R	— 12 %	— 11 %	— 6 %	— 11 %	— 6 %	— 6 %
R—T	0	+ 3 %	+ 3 %	0	0	0
T—P	+ 69 %	+ 47 %	+ 45 %	— 10 %	+ 20 %	0
P	0	0	0	0	0	0
R	+ 71 %	+ 20 %	0	— 28 %	— 6 %	0
S	+ 33 %	+ 13 %	0	— 37 %	— 30 %	— 30 %
T	+ 10 %	+ 10 %	0	— 24 %	— 28 %	— 32 %

Ser. VI.

Versuchsperson: Mann. Student der Universität Lund. Alter: 23 J. Die Versuchsperson interessierte sich sehr für Sport.
Puls in Horizontallage: 60.

Veränderung in	5 Sek.	20 Sek.	20 Sek.	5 Sek.	20 Sek.	30 Sek.
	Nach Beginn der Abwärtsdrehung			Nach Beginn der Aufwärtsdrehung		
Puls	— 21	— 13	— 14	+ 2	+ 1	— 4
P—R	+ 8 %	0	0	0	0	0
R—T	+ 4 %	+ 8 %	+ 4 %	+ 4 %	0	0
T—P	+ 89 %	+ 44 %	+ 51 %	— 11 %	0	+ 11 %
P	0	0	— 18 %	0	0	0
Q	+ 31 %	+ 46 %	+ 54 %	+ 31 %	+ 8 %	+ 31 %
R	+ 12 %	+ 12 %	+ 5 %	0	0	0
S	0	— 50 %	+ 78 %	+ 50 %	+ 29 %	+ 36 %
T	— 3 %	+ 12 %	— 12 %	— 14 %	— 14 %	— 9 %
Tp	0	+ 33 %	0	— 27 %	0	0

Ser. VII.

Versuchsperson: weiblich. Schülerin des Südschwedischen Gymnastischen Instituts. Alter: 24 J. Die Versuchsperson schien von der Drehung sehr unbelästigt zu sein.

Puls in Horizontallage: 76.

Veränderung in	5 Sek.	20 Sek.	30 Sek.	5 Sek.	20 Sek.	30 Sek.
	Nach Beginn der Abwärtsdrehung			Nach Beginn der Aufwärtsdrehung		
Puls	— 15	— 8	— 5	+ 2	0	— 6
P—R	+ 31 %	0	+ 8 %	+ 8 %	+ 8 %	+ 8 %
R—T	0	+ 4 %	0	0	— 4 %	— 4 %
T—P	+ 38 %	+ 19 %	0	0	0	+ 17 %
P	+ 23 %	0	0	0	0	0
Q	—	—	—	—	—	+ 14 %
R	+ 17 %	+ 20 %	+ 18 %	0	— 6 %	0
S	0	0	+ 20 %	— 55 %	— 35 %	— 25 %
T	+ 27 %	0	0	— 9 %	— 50 %	— 27 %

Die meisten EKG weisen »Muskelzacken» auf, was es in den meisten Fällen unmöglich machte, die Q-Zacke zu messen.

Ser. VIII.

Versuchsperson: weiblich. Schülerin des Südschwedischen Gymnastischen Instituts. Alter: 23 J. Die Drehung verursachte der Versuchsperson sehr grosses psychisches Unbehagen.

Puls in Horizontallage: 72.

Veränderung in	5 Sek.	20 Sek.	30 Sek.	5 Sek.	20 Sek.	30 Sek.
	Nach Beginn der Abwärtsdrehung			Nach Beginn der Aufwärtsdrehung		
Puls	— 26	— 28	— 34	+ 2	— 5	— 5
P—R	— 17 %	—	—	0	— 6 %	0
R—T	0	+ 8 %	+ 13 %	+ 4 %	+ 8 %	+ 8 %
T—P	+ 136 %	—	—	0	+ 12 %	0
P	0	—	—	— 73 %	— 55 %	— 64 %
R	— 13 %	— 13 %	0	— 26 %	0	— 16 %
S	0	— 19 %	— 15 %	— 55 %	— 74 %	— 48 %
T	— 13 %	— 15 %	+ 13 %	— 26 %	— 23 %	— 33 %
Tp	0	0	0	—	— 58 %	— 50 %

In zwei von den Elektrokardiogrammen, nämlich in denen, die 12 bzw. 22 Sek. nach Anfang der Drehung nach unten aufgenommen sind, fehlt die P-Zacke oder ist wenigstens nur äusserst schwach angedeutet. Die kleineren Zacken, die in diesen EKG vorkommen, sind indessen so klein, dass sie schwerlich das Verschwinden derselben verursacht haben.

Ser. IX.

Versuchsperson: Mann. Student der Universität Lund. Alter: 24 J. Die Versuchsperson wurde in ziemlich hohem Grade von der Drehung psychisch belästigt.

Puls in Horizontallage: 63.

Veränderung in	5 Sek.	20 Sek.	30 Sek.	5 Sek.	20 Sek.	30 Sek.
	Nach Beginn der Abwärtsdrehung			Nach Beginn der Aufwärtsdrehung		
Puls	+ 8	+ 5	+ 8	+ 2	+ 6	+ 8
P—R	+ 29 %	0	— 8 %	+ 8 %	— 8 %	— 8 %
R—T	— 17 %	— 9 %	— 4 %	— 4 %	— 4 %	— 4 %
T—P	— 14 %	0	— 19 %	0	— 10 %	— 14 %
P	— 23 %	+ 31 %	— 15 %	— 15 %	— 23 %	— 31 %
R	0	— 15 %	— 18 %	— 36 %	— 10 %	— 26 %
S	0	0	0	— 70 %	0	0
T	— 26 %	0	— 11 %	— 13 %	— 16 %	— 34 %
Tp	—	—	—	—	—	—

Mehrere der Elektrokardiogramme sind durch »Muskelzacken« sehr deformiert. Dies ist besonders mit dem zweiten, dem dritten und dem vierten der Fall.

Ser. X.

Versuchsperson: Mann. Student der Universität Lund. Alter 31 J. Die Versuchsperson schien in ungewöhnlich hohem Grade von der Drehung unbelästigt zu sein.

Puls in Horizontallage: 47.

Veränderung in	5 Sek.	20 Sek.	30 Sek.	5 Sek.	20 Sek.	30 Sek.
	Nach Beginn der Abwärtsdrehung			Nach Beginn der Aufwärtsdrehung		
Puls	— 3	— 5	—	+ 5	+ 5	+ 2
P—R	+ 7 %	—	—	+ 50 %	— 14 %	0
R—T	— 6 %	0	—	— 9 %	— 6 %	— 3 %
T—P	+ 11 %	—	—	— 9 %	— 10 %	0
P	0	—	—	0	— 18 %	0
Q	— 10 %	—	—	+ 5 %	— 42 %	— 37 %
R	+ 19 %	+ 19 %	—	— 11 %	— 24 %	— 14 %
S	0	—	—	— 55 %	— 48 %	— 52 %
T	+ 25 %	0	—	— 25 %	— 15 %	0
Tp	—	—	—	—	—	—

Sämtliche EKG von »Muskelzacken« mehr oder weniger deformiert. Das Elektrokardiogramm, das 22 Sek. nach Anfang der Drehung nach unten aufgenommen wurde, weicht in einer besonderen Weise von den übrigen ab. Das Herz hat nämlich in der Weise reagiert, dass es bald schnell, bald langsam schlägt. Auf diesem EKG findet man, dass auf ein oder zwei langsame Schläge zwei oder drei sehr schnelle folgen. Die Tachykardie ist dann so gross, dass P durch T der vorhergehenden Kontraktion ganz absorbiert scheint.

Beim Photographieren der bisher mitgeteilten Elektrokardiogramme war kein Kondensator in die Saitenleitung eingeschaltet. Das war dagegen der Fall in den drei folgenden Serien.

Ser. XI.

Versuchsperson: Mann. Student der Universität Lund, Alter: 23 J.

Puls in Horizontallage: 54.

Veränderung in	5 Sek.	20 Sek.	30 Sek.	5 Sek.	20 Sek.	30 Sek.
	Nach Beginn der Abwärtsdrehung			Nach Beginn der Aufwärtsdrehung		
Puls	— 6	— 9	— 9	+ 4	— 6	— 6
P—R	—	—	—	—	—	—
R—T	— 3 %	+ 3 %	+ 6 %	0	+ 10 %	+ 10 %
T—P	—	—	—	—	—	—

T ist »negativ«. Die meisten EKG sind durch »Muskelzacken« etwas deformiert.

Ser. XII.

Versuchsperson: Mann. Student der Universität Lund. Alter: 20 J. Der zweite Pulmonaliston ist stark akzentuiert.

Puls in Horizontallage: 76.

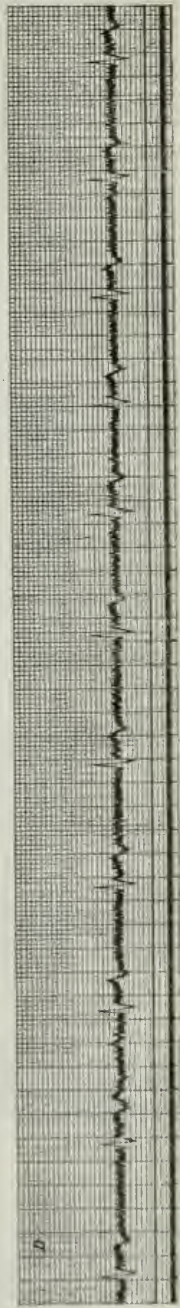
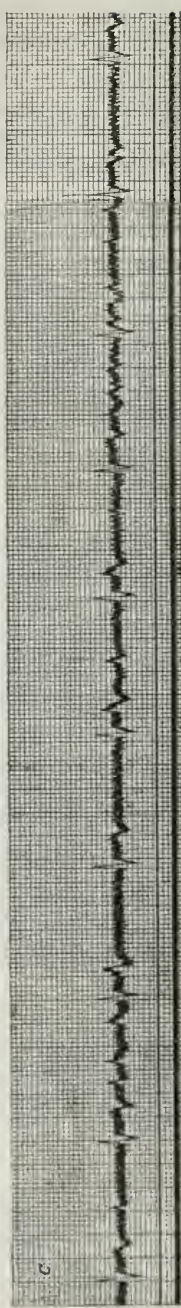
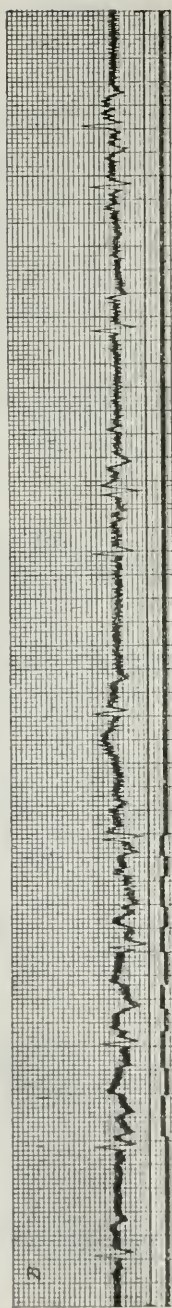
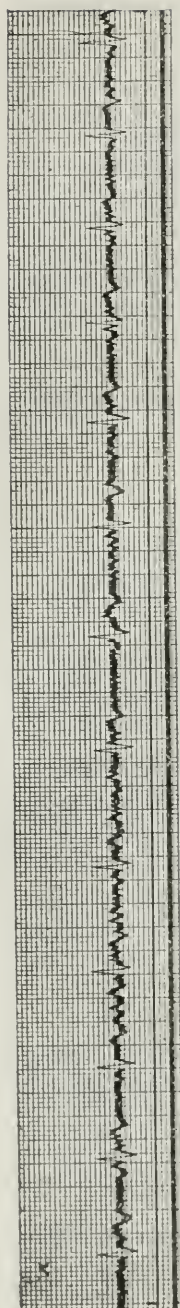
Veränderung in	5 Sek.	20 Sek.	30 Sek.	5 Sek.	20 Sek.	30 Sek.
	Nach Beginn der Abwärtsdrehung			Nach Beginn der Aufwärtsdrehung		
Puls	— 28	— 19	— 17	+ 16	+ 8	+ 7
P—R	+ 7 %	— 7 %	—	—	—	—
R—T	+ 9 %	+ 9 %	—	—	—	—
T—P	+ 87 %	+ 48 %	—	—	—	—

Die Elektrokardiogramme sind von »Muskelzacken« wenig deformiert. Die Nulllinie hat indessen grössere, langsamere Fluktuationen gemacht.

Ser. XIII.

Versuchsperson: Mann. Student der Universität Lund. Offizier. Alter: 25 J.

Puls in Horizontallage: 68.



Veränderung in	5 Sek.	20 Sek.	30 Sek.	5 Sek.	20 Sek.	30 Sek.
	Nach Beginn der Abwärtsdrehung			Nach Beginn der Aufwärtsdrehung.		
Puls	— 24	— 16	— 6	+ 4	— 1	+ 10
P—R	+ 6 %	0	0	— 6 %	0	— 6 %
R—T	+ 4 %	+ 9 %	+ 4 %	0	0	0
T—P	+ 126 %	+ 78 %	+ 36 %	0	+ 19 %	0

Die Elektrokardiogramme sind von »Muskelzacken» etwas deformiert und einige von ihnen durch Induktionströme. Die Zacke Tp ist deutlich ausgesprochen. Das zweite Elektrokardiogramm zeigt Unregelmässigkeiten betreffs der Frequenz, wie ich es beim vierten Elektrokardiogramm der *Ser. X* beschrieben habe.

Aus den oben mitgeteilten Protokollen geht hervor, dass eine schnelle Körperlageveränderung Abweichungen von bedeutender Grösse in der Form des EKG ergibt. Diese Formveränderungen scheinen auch bei Lageveränderungen entgegengesetzter Art einander entgegengesetzt zu sein. So z. B. ist der Abstand R—R in einem Fall länger geworden, im andern kürzer, die genannte Zacke vergrössert bzw. verkleinert worden usw.

Bei der genaueren Untersuchung der Protokolle findet man, dass eine schnelle Drehung aus der Horizontallage in die Vertikallage mit abwärts gerichtetem Kopf oft eine höchst bedeutende Abnahme der Pulsfrequenz zur Folge hat, eine Abnahme von bisweilen 40 à 45% oder mehr von dem ursprünglichen Wert. Die Veränderung in der Frequenz tritt in unmittelbarem Anschluss an die Drehung auf und bleibt, so lange ich Gelegenheit gehabt habe, die betreffende Versuchsperson in solcher Lage zu beobachten. Sie ist indessen nicht konstant, sondern die Frequenzsteigerung variiert sehr stark, so dass sie ihr Maximum bald kurz nach der Drehung, bald etwas später hat. Nur *Ser. IX* (S. 201) verhält sich anders, nicht nur betreffs der Pulsfrequenz, sondern auch mehrerer von den Quantitäten des EKG. Was die Ursache ist, ist schwer zu entscheiden. Möglicherweise könnte man annehmen, dass die Drehung teils ein sehr grosses psychisches Unbehagen, z. B. Furcht,

verursacht habe, teils die Versuchsperson zu kräftigen Kontraktionen der Skelettmuskulatur veranlasst habe, so dass die Frequenz dadurch genügend gesteigert wurde, um die entgegengesetzte Wirkung zu »decken«, die man erwarten könnte. Gegen die Versicherung der Versuchsperson, dass sie sich beinahe ganz passiv verhalten habe, sprechen die sehr ausgesprochenen »Muskelzacken« des betreffenden EKG. Wie oben erwähnt, ist diese Versuchsserie die einzige, die ein entgegengesetztes Verhältnis zu der Veränderung in der Pulsfrequenz, die ich, auf die Protokolle gestützt, als die »normale« betrachte. Aber ich will nicht unterlassen, hervorzuheben, dass in *Ser. X* und in *Ser. XIII* eine gewisse Tendenz in derselben Richtung vorhanden ist mit Variationen in der Frequenz binnen einer verhältnismässig kurzen Zeitdauer. Ich glaube, die Einwirkung psychischer Momente bei den Versuchspersonen der letztgenannten Serien völlig ausser acht lassen zu können, während die Versuchsperson der *Ser. IX*, wie ich schon bemerkt habe, von der Drehung sehr belästigt war.

Die Ursache der Frequenzabnahme ist vor allem in einer Vergrösserung der Strecke T—P zu suchen, also in einer Verlängerung der Diastole. Diese Vergrösserung trat mit Ausnahme der *Ser. IX* in allen den Fällen auf, wo die genannte Strecke gemessen werden konnte, und war so gross, dass sie in einigen Fällen 100 % überstieg. Indessen ist auch die Zeit für die elektrographische Kammersystole in mehreren Fällen verlängert. Dies gilt vor allem, wenn die Versuchsperson sich eine Weile in der Kopfstellung befunden hatte, also für EKG, die 12 bzw. 22 Sek. nach Anfang der Drehung aufgenommen wurden. Der erste Teil des EKG zeigt grosse Variationen in den Veränderungen. Er ist mit anderen Worten in einigen Fällen unverändert geblieben, in anderen dagegen vergrössert oder verkleinert worden. Nicht nur der Abstand zwischen den Zacken, sondern auch ihre Grösse erleidet bei veränderter Körperlage ziemlich erhebliche Veränderungen. Indessen geschehen die Veränderungen in dieser Beziehung bei weitem nicht so konstant in einer gewissen Richtung wie die vorher beschriebenen Veränderungen der Pulsfrequenz. Die P-Zacke bleibt in den überwiegend meisten Fällen unverändert. Die R-Zacke zeigt ziemlich grosse Variationen in den Veränderungen, die ihre Grösse erleidet. Indessen ist eine Vergrösserung derselben gewöhnlicher als eine Verkleinerung. In einigen Fällen bleibt

sie unverändert. Die Drehung verursacht oft keine Veränderung in der Grösse der S-Zacke, oder auch wird sie vergrössert. Eine Verkleinerung derselben gehört zu den Ausnahmefällen. Die Veränderungen in der Grösse der T-Zacke sind so variabel, dass es unmöglich ist, daraus bestimmte Schlüsse zu ziehen.

Die Beobachtungen, die ich bei Untersuchungen von Personen gemacht habe, die schnell aus der horizontalen Rückenlage gedreht und in aufrechte Stellung versetzt wurden, scheinen mir die Richtigkeit meiner oben hervorgehobenen Ansicht zu bestätigen, dass schnelle Lageveränderungen in der entgegengesetzten Richtung meistens ein entgegengesetztes Resultat zur Folge haben. So habe ich z. B. gefunden, dass die Pulsfrequenz mehrenteils erheblich gesteigert wird, wenn die Stellung schnell aus der Horizontallage in die aufrechtsstehende verändert wird. In allen von mir untersuchten Fällen wurde diese Steigerung unmittelbar, nachdem die Drehung stattfand, beobachtet; sie dürfte also als konstant betrachtet werden können. Wenn man aber die Berechnung der Pulsfrequenz für die Zeiten 20 und 30 Sek. nach Anfang der Drehung macht, ist die Steigerung nicht konstant, sondern sehr wechselnd. In den meisten Fällen war die Frequenz zwar grösser als normal, aber anderseits geschah es auch, dass eine Abnahme sich zeigte, oder dass die Frequenz unverändert blieb.

Die Ursache dieser Steigerung der Pulsfrequenz dürfte in einer Verkürzung der Zeit für die verschiedenen Teile des EKG zu suchen sein. Am unregelmässigsten wurde der erste Teil verkleinert, aber doch bei weitem nicht in allen Fällen. Die beiden andern Teile, die elektrographische Kammersystole und Diastole, wurden auch in vielen Fällen verkleinert, und die Verkleinerung umfasste nicht selten alle drei Abteilungen desselben EKG. Sehr oft blieb indessen einer der Teile unverändert oder er wurde vergrössert, sogar in Fällen, wo die Pulsfrequenz gesteigert war.

Auch bei dieser Veränderung der Körperlage zeigt sich eine Veränderung der Zackengrösse, und diese tritt in einer gewissen Richtung regelmässiger ein, als wenn die Versuchsperson abwärts gedreht wird. In allen untersuchten Fällen, mit Ausnahme eines einzigen, blieb die P-Zacke unverändert, oder auch wurde sie verkleinert. Das erstere schien etwas gewöhnlicher als das letztere zu sein. Die R-Zacke wurde meistens verklei-

nert; in einigen Fällen blieb sie indessen unverändert, aber zeigte sich nie vergrössert. Dies geschah dagegen in vereinzeltten Fällen mit der S-Zacke, deren Grösse im übrigen in derselben Weise wie die R-Zacke verändert wurde. Die T-Zacke wurde in allen untersuchten Fällen verkleinert mit Ausnahme eines einzigen, wo sie unverändert war.

Die primäre Ursache dieser oben beschriebenen Veränderungen dürfte sich nur durch umfassende Experimente nachweisen lassen, wodurch die Bedeutung der einwirkenden Faktoren berechnet werden kann.

Das Resultat der Untersuchungen, die ich bis jetzt habe ausführen können, und die ich oben beschrieben habe, dürfte sich folgendermassen zusammenfassen lassen: *Eine schnelle Drehung aus der horizontalen Rückenlage in die Vertikallage mit nach unten gerichtetem Kopf hat eine Abnahme der Pulsfrequenz, vor allem von einer Verlängerung der Zeit für Diastole herrührend, und oft eine Vergrösserung der Zacken R und S zur Folge. Eine Drehung in der entgegengesetzten Richtung, wodurch die Versuchsperson schnell in aufrechte Stellung kommt, bewirkt eine gesteigerte Frequenz als Folge einer Verkürzung von einem, zwei oder allen Teilen des EKG und verursacht im allgemeinen ausserdem eine Verkleinerung der Zacken P, R, S und T.*

Une nouvelle contribution à l'étude des syndrômes radiculaires moteurs de l'abdomen

(VIII^e communication).

Par

GOTTHARD SÖDERBERGH,

(avec 6 figures dans le texte).

Depuis sept ans j'ai tenté de rassembler des observations qui pourraient nous instruire sur l'innervation radiculaire des muscles abdominaux.¹⁾ Quand les matériaux le permettront, les divers articles à ce sujet et au sujet des réflexes abdominaux seront recueillis dans un mémoire d'une façon systématique. Pour le moment c'est la fonction des racines dorsales motrices VII et VIII qui est à discuter, à l'occasion d'un cas qui presque catégoriquement semble affirmer mes idées précédemment émises et qui démontre aussi leur valeur pratique. A. M. G. HEÜMAN, Gothenbourg, je dois cette nouvelle observation qu'il eut l'amabilité de m'adresser sous le diagnostic de «tumeur médullaire?» Voici l'histoire.

¹⁾ Voir: »Über einen oberen abdominalen Symptomenkomplex etc.», *Deutsch. Zeitschr. f. Nerv. h. k.*, Bd 44, 1912; »Einige Bemerkungen über die Lokal-diagnose von Rückenmarksgeschwülsten», *Berlin, klin. W.*, Nr. 6, 1914 et *Hygiea* 1913; «Quelle est l'innervation radiculaire des muscles abdominaux?» *Revue neurol.*, Nr. 9, 1914 et *Nord. med. Ark.*, sect. II, Nr. 6, 1914; »Om radikulära buksyndrom» etc., *Svenska Läkaresällskapets Handlingar*, Häfte 3, Bd 42, 1916; »Till det nedre buksyndromets symtomatologi», *Svenska Läkaresällskapets Handlingar*, Häfte 3, Bd 43, 1917; »Weiterer Beitrag zur Kenntnis der radikulären Innervation der Bauchmuskeln», *Nord. med. Ark.*, Abt. II, Nr. 2, 1917; »Über die normalen Bauchreflexe und ihre medulläre Lokalisation», *Neurol. Centr.bl.* Nr. 7, 1918.

Hj. G., agriculteur, âgé de 29 ans, de Marka, Västergötland, entra dans mon service à Karlstad le 24 septembre 1918.

Le malade a été bien portant jusqu'à sa maladie actuelle. Pas de traumatismes de la colonne vertébrale; pas d'hérédité, pas d'antécédents tuberculeux; il nie la syphilis.

Il y a 2 ou 3 ans il éprouvait de temps en temps une vague sensation de pression de thorax, localisée à la hauteur des cinquièmes côtes, d'abord du côté gauche, puis du côté droit. D'ailleurs cette gêne-là était peu pénible et disparaissait complètement pour être remplacée d'une douleur beaucoup plus distincte et tenace. C'est à la suite d'un grand effort que le malade, en août 1917, ressentit une vive douleur du côté droit, au bord antérieur inférieur du thorax. Depuis ce temps-là il était tourmenté presque tous les jours, plus ou moins, de cette douleur radiculaire qui s'installait en attaques toujours s'aggravant, parfois comme des coups de couteau de la région du rein droit vers le bord antérieur du thorax. Les deux derniers mois il avait aussi la sensation d'une bande constringente et de paresthésies brûlantes et cuisantes qui, quelquefois et d'une manière moins forte, se répandaient à la région correspondante du côté gauche. La hauteur des troubles restait fixe, la douleur exacerbait à la toux, à l'éternument et au cahotage. Pendant les paroxysmes le malade se croyait avoir vu des crampes musculaires dans la région supérieure droite de l'abdomen.

En avril 1918 il observa une difficulté de courir, risquant de perdre l'équilibre; en mai une certaine rigidité de la jambe droite, le faisant trébucher sur les pierres. La difficulté de marcher et de se tenir debout s'accrut peu à peu sous la forme d'une paraparésie progressive, plus prononcée du côté droit. Aussi les phénomènes irritatifs présentèrent une progression: en juin des parasthésies brûlantes de la jambe gauche, surtout de la cuisse, moins fortes de la jambe droite; en juillet des paresthésies de froid des deux jambes, des sensations d'engourdissement, de brûlure et de piqûre des membres inférieurs, surtout du côté droit; les deux derniers mois des rétractions involontaires de la jambe droite, pendant lesquelles la douleur radiculaire exacerbait, parfois des attaques de tremblement fin de la jambe droite en totalité, plus rarement de la jambe gauche.

Quelquefois une certaine difficulté d'uriner s'installait, de même des besoins impérieux de défécation. Les érections diminuaient.

Pas de symptômes cérébraux.

Du côté des bras quelques symptômes d'une valeur discutable: une fois une attaque courte de douleur du bras droit, de temps en temps des sensations de piqûre dans les extrémités des doigts de la main droite.

État jusqu'an 22 octobre 1918.

Le malade est un homme très vigoureux. Il est bon observateur et se rappelle très bien les détails de son histoire. Pas de troubles

psychiques. Du côté du cœur, des poumons, des urines etc. rien à noter. WASSERMANN est négatif dans le sang.

L'examen du système nerveux. Il n'y a pas de symptômes cérébraux, ni de troubles nerveux objectifs du côté des bras non plus — même à l'analyse très minutieuse. C'est la moitié inférieure du corps qui est atteinte.

La démarche est très gênée et s'est visiblement altérée pendant le temps d'observation. Actuellement le malade avance péniblement avec lenteur, à petits pas. Il traîne le pied droit et donne, à tout dire, l'aspect typique d'une paraparésie spasmodique, plus prononcée du côté droit. Au surplus il présente quelque ataxie d'un type non-cérébelleux, surtout du côté droit. Il peut se tenir debout sur le pied gauche, difficilement sur le pied droit. ROMBERG est négatif.

Il n'existe pas d'atrophie des membres inférieurs. La parésie des jambes est plus accentuée du côté droit, jusqu'à une paralysie de l'articulation du pied. De même les mouvements des orteils sont minimes. D'ailleurs ce sont la flexion de la cuisse sur le bassin, la flexion du genou et la flexion dorsale du pied qui sont les plus faibles. L'élévation de la jambe gauche étendue s'effectue à une excursion normale, tandis que la jambe droite ne peut réaliser qu'une flexion de 45° au maximum. Du côté gauche une certaine ataxie se manifeste à l'épreuve de porter le talon sur le genou, du côté droit la parésie est trop prononcée pour permettre des conclusions à cet égard.

Aux mouvements passifs des jambes on rencontre une hypertonie, surtout du côté droit. Le réflexe rotulien gauche est vif, le droit exagéré; les réflexes achilléens sont vifs. Pas de clonus de la rotule. Fausse trépidation épileptoïde du pied droit. Flexion dorsale du gros orteil droit, mouvements discutables du côté gauche. Autres réflexes spasmodiques manquent.

Il y a une hypoesthésie pour toutes les qualités commençant au niveau de D₉ et s'étendant sur l'abdomen et les membres inférieurs, diminuant dans la direction périphérique. La limite supérieure est très distincte du côté droit de l'abdomen, où tous les troubles de la sensibilité coïncident à peu près au même niveau, tandis que du côté gauche les diverses qualités présentent une hauteur un peu différente (voir Fig. 1).

A la station debout la colonne vertébrale s'incline du côté droit. Il n'existe, ni de déformités, ni de douleur à la percussion.

Les symptômes du côté de l'abdomen offrent le plus grand intérêt, mais il faut des observations maintes fois répétées pour les dépister. Car aux périodes calmes, c'est-à-dire si le malade ne ressent pas de douleurs radiculaires, on ne voit rien de particulier. L'abdomen ne présente pas d'asymétries, ni au repos, ni aux différentes épreuves comme la toux, le chant, l'élévation du décubitus etc. Peut-être l'ombilic se déplace un peu trop (2,5 à 3 cm) en haut à l'action des grands droits. D'autre part, pendant les paroxysmes douloureux, on constate de temps en temps des accès de crampes musculaires, nettement localisées. Du côté droit on voit une contraction du grand

droit au-dessus de l'ombilic mettant cette partie du muscle en relief, parfois un jeu de contractions dans la direction des fibres supérieures du grand oblique; mais toujours l'ombilic se déplace, pendant ces attaques, en haut et un peu à droite. Les diverses contractions sont vives, les relaxations des muscles passent assez lentement. A un degré d'irritation plus haut il existe une défense musculaire, occupant les régions du grand droit au-dessus de l'ombilic, les régions supérieure et moyenne de l'abdomen du côté droit; l'ombilic est déplacé du côté droit de la ligne médiane et celle-ci forme une certaine convexité du côté droit, surtout au-dessus de l'ombilic. Chez ce malade on trouve un artifice pour provoquer les crampes localisées, décrites plus haut. Si le malade tourne la tête, elles s'installent presque comme un réflexe, et plus fort et plus constamment, s'il la tourne

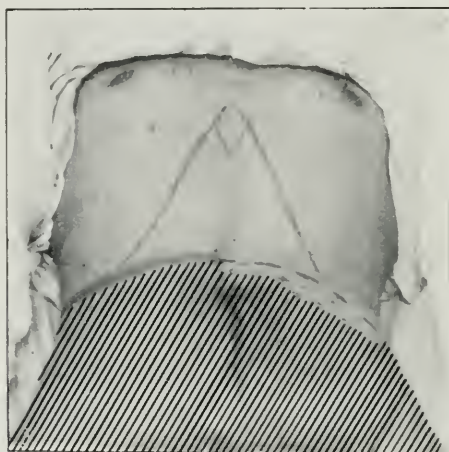


Fig. 1.

— — — la limite pour l'hypoesthésie au tact et au froid
 + + + > > > > à la douleur.
 0-0-0 > > > > au chaud.

du côté gauche. Parfois même il y a un spasme rythmique de telle façon que quatre à cinq contractions de la région supérieure droite de l'abdomen, déplaçant l'ombilic en haut et en droit et diminuant en force, régulièrement alternent avec le pouls en cas de torsion de la tête, surtout à gauche. Au maximum de ce mouvement les contractions des muscles abdominaux commencent. Donc, il existe des phénomènes irritatifs, mais pas parétiques de la musculature abdominale.

Constamment on trouve les réflexes abdominaux moyen et inférieur tout-à-fait abolis, tandis que les supérieurs et l'épigastrique sont très faciles à mettre en évidence.

L'examen électrique des grands droits de l'abdomen donne le résultat suivant:

	au courant faradique		au courant galvanique secousse minima	
	du côté droit	du côté gauche	du côté droit	du côté gauche
I segment	Diminution de l'excitabilité . .		1,5 MA	avec 1,25 MA
II »	» . .		1,5 »	1,5 »
III »	pas de différence .		5 »	3 »
IV »	Diminution minime de l'excitabilité .		2,5 »	1,5 »

Il n'y a pas de DR.

WASSERMANN est négatif dans le liquide céphalorachidien, dont la pression n'est pas augmentée.

L'examen du malade presque achevé (il ne restait que l'examen électrique des muscles obliques de l'abdomen) et la décision d'une intervention chirurgicale prise, j'ai résumé mes observations dans ce *Rapport au chirurgien*: «Le malade présente des symptômes nerveux progressifs permettant le diagnostic d'une tumeur médullaire. Quant à son siège il existe des signes d'une compression modérée de la moelle jusqu'au niveau de D₉, mais il y a des crampes musculaires de l'abdomen parfaitement semblables aux effets de l'irritation électrique des racines antérieures D₇, et D₈ du côté droit. D'où je conclus que la tumeur ou une méningite séreuse concomitante est à rechercher au niveau des D₇—₈, siégeant surtout du côté droit. Une laminectomie explorative des vertèbres dorsales V, VI et VII est recommandée.»

Cependant le cas se déroula d'une façon inattendue et tragique. Un jour le, 22 octobre, le malade contracta une lésion par le thermomètre qui amena une hémorragie abondante. Vu l'état du malade l'expectation devint formelle. A peine l'amélioration eût-elle commencé, qu'il était frappé d'une grippe nosocomiale qui aboutit à une pneumonie bilatérale. Le malade succomba le 5 novembre 1918.

L'autopsie le 6 novembre 1918. Après l'ablation des arcs des vertèbres dorsales le sac dural présente un gonflement fusiforme d'environ 2 cm de longueur. A la palpation sa consistance est dure dans sa partie supérieure, fluctuante dans sa partie inférieure. Pour en déterminer le siège exactement on enlève les processus articulaires des vertèbres dorsales XII jusqu'à V. La tuméfaction est située juste aux racines D₇ de telle manière que son pôle supérieur s'étend jusqu'au milieu de la distance entre les racines D₆ et D₇, que le pôle inférieur ne gagne pas absolument le point correspondant entre les racines D₇ et D₈ et que les racines D₇ sont placées au milieu de la longueur du gonflement. Le sac dural est ouvert dans la ligne médiane. Une tumeur en forme d'une amande en coque, 26 mm de longueur et 17 mm de largeur, surgit de la surface dorsale et du

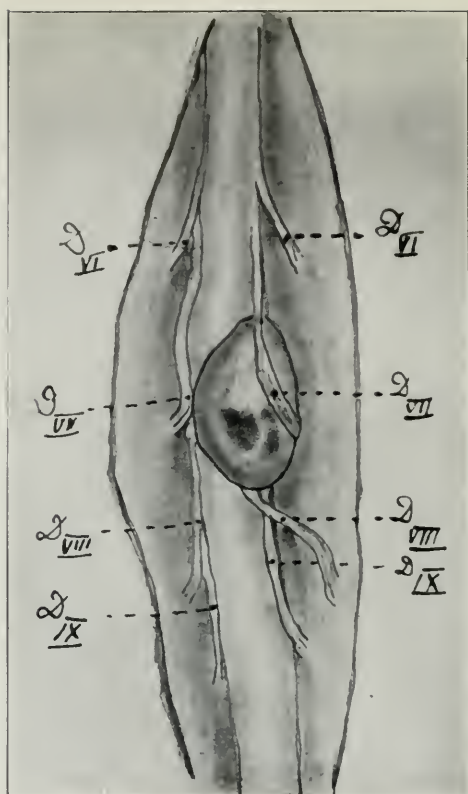


Fig. 2.

côté droit de la moelle, bien limitée des tissus environnants et avec de faibles adhérences avec la dure-mère. Sa partie supérieure est d'une teinte jaunâtre, sa partie inférieure kystique. La tumeur se trouve juste au milieu entre les racines D_6 et D_8 de telle manière qu'elle enlève du côté droit la racine sensitive de D_7 qui, aplatie jusqu'à la minceur d'une bande un peu grise et comme tapissée à la tumeur, passe dans une légère courbure au trou de la dure-mère. Celui-ci est au contact avec le bord droit de la tumeur, à la hauteur entre le tiers moyen et inférieur de la hauteur du néoplasme. La racine D_7 du côté gauche passe librement le bord gauche de la tumeur. La racine D_8 du côté droit émerge entre le pôle inférieur du néoplasme et la moelle, du côté gauche la même racine, comme celles de D_6 , sont indemnes de compression. La racine droite D_8 présente une teinte normale. La moelle est comprimée et disloquée de façon qu'elle forme une courbure avec la convexité du côté gauche et en



Fig. 3.

avant. La compression est la plus forte aux segments D₈ et D₉. Le crayon schématique ci-joint (fig. 2) que j'ai pris, les organes *in situ*, veut illustrer cette topographie radiculaire.

Après l'ouverture de la dure-mère à sa surface antérieure on constate que la tumeur se trouve juste au point où la racine D₇ droite passe par la dure-mère, de telle manière que les racines sensitive et motrice contiennent la tumeur comme dans un lacet. La racine motrice qui est comprimée par la surface antérieure de la tumeur n'est pas sûrement de couleur pathologique. La préparation de la moelle est photographiée (voir fig. 3).

Du reste l'autopsie n'était pas de grand intérêt. La pneumonie bilatérale grippale se vérifia.

En résumé, le malade avait éprouvé une vive douleur radicaire du côté droit au niveau de la région inférieure du thorax depuis le mois d'août 1917, les derniers temps se répandant aussi du côté gauche à la même hauteur. Des signes d'une compression médullaire s'installaient en avril 1918 par une petite paraparésie qui s'aggravait surtout du côté droit. Il y avait des paresthésies des membres inférieurs et quelques troubles de la miction et de la défécation. A l'examen objectif on constata une paraplégie spasmodique modérée, plus accentuée du côté droit, et une hypoesthésie pour toutes les qualités jusqu'au niveau de D₉.

L'évolution de la maladie et les symptômes trouvés imposaient le diagnostic d'une tumeur médullaire. Il ne restait que d'en préciser le siège. Pour la première fois je pouvais dans ce but me servir de mes expériences sur la fonction de quelques racines motrices dorsales.

Une attention spéciale fut consacrée aux symptômes moteurs de l'abdomen et les observations furent maintes fois reprises. Le cas est à cet égard très instructif, car c'était justement cette méthode qui dépista l'existence de troubles, qui autrement seraient passés inaperçus. Chez ce malade il n'existait pas de symptômes moteurs abdominaux sûrs, même à l'examen le plus rigoureux, s'il n'y avait des douleurs radiculaires. Mais pendant ces paroxysmes ils n'étaient pas douteux, se présentant d'une manière un peu différente d'après la gravité des accès douloureux. On voyait par exemple des attaques de crampes cloniques: le grand droit au-dessus de l'ombilic (les segments I, II et III) du côté droit se contractait, cette partie du muscle se mettant en haut-relief, et simultanément l'ombilic se déplaçait en haut et un peu du côté droit. Parfois on trouvait des contractions fibrillaires dans la direction des fibres les plus hautes du grand oblique droit. Les crampes présentaient une contraction vive, mais une relaxation lente. D'autres fois on constatait une crampe tonique partielle de l'abdomen comme une défense musculaire occupant la région du grand droit au-dessus de l'ombilic et les régions supérieure et moyenne de l'abdomen du côté droit. L'ombilic était situé du côté droit de la ligne médiane et celle-ci formait une certaine convexité du côté droit, surtout au-dessus de l'ombilic. Les convulsions cloniques pouvaient être provoquées à volonté. Il suffisait d'inviter le malade à tourner la tête, surtout du côté gauche.

Quelques fois dans ces circonstances un phénomène assez singulier se présentait. La tête tournée au maximum du côté gauche, quatre ou cinq convulsions de la partie supérieure droite de l'abdomen avec déplacement de l'ombilic en haut et en droit se succédèrent, diminuant en force, mais — chose curieuse — d'un rythme très précis, de telle manière que les crampes cloniques alternaient régulièrement avec les battements du pouls!

Donc, il y avait des symptômes irritatifs du côté du grand droit au-dessus de l'ombilic et de la partie supérieure (et moyenne) du côté droit de l'abdomen. Qu'en faire pour le diagnostic de la hauteur de la tumeur? M'appuyant sur mes expériences antérieures j'ai conclu qu'il devait exister une irritation des racines motrices D_7 et D_8 du côté droit.

Ces expériences étaient brièvement les suivantes. (Chez une malade atteinte d'une tumeur médullaire avec lésion de la racine D_7 — le syndrome abdominal supérieur — j'ai vu: »Lorsqu'on invitait la malade à tousser, on croyait pouvoir constater, à la palpation, une certaine parésie de la plus haute portion du grand droit du côté malade; mais ce qui se présentait sans le moindre doute, c'était un déplacement de la ligne médiane épigastrique du côté opposé, tandis que l'ombilic restait dans sa position normale. L'examen électrique montrait une diminution de l'excitabilité faradique et galvanique de la plus haute portion du grand oblique.»¹⁾

Un autre malade²⁾ avec une méningo-myélite syphilitique, bien simulant une tumeur médullaire, présenta un aplatissement de la partie supérieure du grand droit du côté gauche. Même à la parole la ligne médiane épigastrique se courbait du côté droit, ce qui était plus prononcé, s'il toussait, à propos de quoi l'ombilic se déplaçait en haut et un peu à droit. Encore plus nets furent ces symptômes, si le malade essayait de s'asseoir. Tandis que la partie supérieure du grand droit du côté droit se contractait en fort relief, la région supérieure gauche de l'abdomen s'aplatissait, la ligne médiane épigastrique se courbait du côté droit et l'ombilic se déplaçait en haut et un peu du côté droit. À la palpation on trouvait une hypotonie de la partie supérieure du grand droit gauche et de la musculature latérale correspondante. Il y avait une diminution de l'excitabilité électrique du grand droit au-dessus de l'ombilic et

¹⁾ Voir Revue neurol., N° 9, 1914.

²⁾ Voir Svenska Läkaresällskapets Handlingar, Bd 42, 1916.

du grand oblique gauches. Comme une bande radiculaire, avec une limite supérieure très distincte de D_{8-9} gauches, était complètement anesthésique, c'était probable que la lésion devait intéresser au moins D_7 .

Mais le même malade fournit des renseignements beaucoup plus précieux. Car il fut opéré et j'eus l'occasion de pratiquer une irritation électrique faradique intradurale des racines mo-

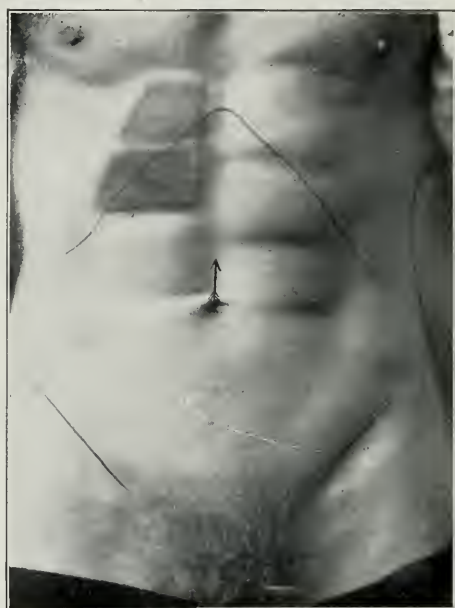


Fig. 4.

trices D_6 et D_7 d'après une méthode assez exacte. A l'irritation de D_6 le grand droit du même côté se contractait dans ses segments I et II, tandis que le segment III (immédiatement au-dessus de l'ombilic) et la musculature latérale restaient mous. L'ombilic se déplaçait droit en haut. A l'irritation de D_7 l'ombilic se déplaçait en haut et un peu du côté irrité. Le grand droit correspondant se contractait jusqu'au niveau de l'ombilic, de même la musculature latérale la plus haute, de manière à ce qu'elle était molle à la hauteur de l'ombilic

et que le bord inférieur du muscle contracté passait de haut-latéralement en bas-médialement.

Enfin j'ai vu l'effet de l'irritation électrique de la racine motrice D₈ chez un autre malade.¹⁾ La méthode intradurale était la même. Aux courants faradiques les plus faibles on voyait la contraction du grand oblique homolatéral en bande d'une largeur d'environ 2 à 3 cm, passant de la partie latérale du bord inférieur du thorax (des 9^e à 10^e côtes) dans la direction de l'ombilic. Aux courants un peu plus forts cette bande là



Fig. 5.

fut encore plus marquée, l'ombilic se déplaça plus latéralement que d'en haut, la partie du grand droit au-dessus de l'ombilic se contracta fortement, de même les muscles latéraux de l'abdomen dans ses parties supérieure et moyenne jusqu'à un peu au-dessous de l'ombilic (voir les fig. 4—6).

Si nous rapprochons ces données, surtout les expériences électriques, des symptômes irritatifs de notre cas actuel, il en résulte que les crampes musculaires correspondent le plus à une

¹⁾ Voir Nord. med. Ark., Abt. II, Nr 2, 1917.

lésion irritative de la racine D_7 avec une participation subordonnée de D_8 .

Ces conclusions, comment furent elles tranchées par l'autopsie? D'une manière parfaitement indiscutable on constata que la tumeur, située dans l'angle entre la racine sensitive et motrice de D_7 tout près de la dure-mère, exerça une compression, la plus forte sur ces racines là, moins forte sur D_8 qui passa sur la surface antérieure de la tumeur. D_6 était hors de l'action du néoplasme et D_9 n'était pas directement intéressée.



Fig. 6.

Voici — au moins dans ce cas — une vérification anatomique de la fonction motrice de D_7 et D_8 , qui ne fait place à aucun doute.

Encore une question est d'un certain intérêt. Dans un article¹⁾, basé sur l'examen de 700 individus sains, j'ai supposé que, d'après ma méthode et ma nomenclature, le réflexe abdominal supérieur serait à localiser dans $D(6)_7—D_9$, le réflexe

¹⁾ Voir Nord. med. Ark., Bd 50, N° 7 et Neurol. Centralbl. 1918, N° 7.

moyen dans D_8-D_{10} et l'inférieur dans $D_{(9)_{10}}-D_{12}(L_1?)$. Pour le réflexe supérieur l'irritation sensitive devait correspondre à peu près aux D_7-9 , mais l'effet moteur à la fonction de D_7 . Dans notre cas ce réflexe était intact. Aussi nous n'avons pas trouvé de symptômes paralytiques de D_7 . D'autre part la compression de la moelle, étant la plus accentuée au niveau de D_8-9 , est probablement la cause de l'absence des réflexes moyen et inférieur.

En somme, jusqu'à nouvel ordre il me semble autorisé de conclure: des symptômes moteurs des muscles abdominaux peuvent, dans certains cas, être utilisés pour déterminer la hauteur de lésions radiculaires. Jusqu'à présent rien ne contredit ma théorie que la racine motrice D_7 innerve le grand droit homolatéral au-dessus de l'ombilic et une très petite partie de la musculature latérale supérieure de l'abdomen (à peu près le tiers supérieur) et que la racine D_8 , outre la même innervation du grand droit, aussi innerve en bande une partie moyenne de la musculature latérale abdominale.

Je répète le desideratum d'une attention spéciale aux troubles de la motilité des muscles abdominaux chez les malades atteints de lésions radiculaires dorsales. En 1914 j'ai supposé qu'on trouverait plus d'une chose d'un grand intérêt, non seulement au point de vue théorique, mais aussi pratique; une supposition que les années suivantes ont affirmé.

Zona intercostal et symptômes moteurs du côté de l'abdomen.

Par

GOTTHARD SÖDERBERGH.

La coïncidence du zona avec de symptômes moteurs du voisinage ayant perdu son mystère d'après les travaux bien connus de HEAD et CAMPBELL, j'ai consacré une certaine attention à ces malades pour trouver quelque contribution à mes études sur l'innervation radriculaire des muscles abdominaux. Renvoyant le lecteur aux articles précédents dans cette revue je me borne ici à souligner que dans le syndrome abdominal supérieur (D_7 et les racines superposées en question) le muscle transverse joue un rôle important. Voici en quelques mots une observation de ce genre là.

J. H., âgé de 50 ans, entre dans mon service pour un zona intercostal ayant débuté il y a quatre semaines par des douleurs, les efflorescences ayant été observées depuis trois semaines.

L'examen montre du côté gauche quelques plaques de la région des D_5 et D_6 . Ces plaques sont localisées devant en dedans de la ligne mamillaire. Sur le dos il y a une plaque à la hauteur des processus spinosi des vertèbres dorsales D_7 et D_8 . Les vésicules sont troublées, en général elles se sont desséchées ou converties d'une petite croûte noirâtre (voir la figure). Correspondant à la racine D_6 se trouve une hypoes-thésie à la douleur, les autres qualités de la sensibilité sont intactes.



Dans ces circonstances on constate quelques symptômes moteurs du côté de l'abdomen. Si le malade tousse ou s'il parle, la ligne médiane épigastrique se disloque du côté droit, tandis que l'ombilic reste immobile. Cette dislocation indiscutablement visible est aussi palpable, le bord médian du grand droit gauche se portant du côté droit à la parole. Du reste rien à noter vis-à-vis de la motilité des muscles abdominaux. Les réflexes abdominaux sont intacts.

Après deux semaines les troubles moteurs ne peuvent plus être constatés d'une manière sûre.

En résumé, il existe un zona des $D_5 - 6$ du côté gauche. Cela nous fait soupçonner une lésion inflammatoire des ganglions rachidiens correspondants, capable de se propager dans les tissus environnants, voire les racines antérieures, ou de les intéresser d'une autre manière. En effet il y a une petite parésie de la plus haute partie du muscle transverse gauche. Il est donc à supposer que la constatation clinique puisse être dépendante d'une affection des racines antérieures D_5 et D_6 . Voilà une petite contribution à l'étude du syndrome abdominal supérieur.

(Aus der medicinischen Klinik der Universität Helsingfors. Prof.
T. V. TALLQVIST.)

Experimentelle und klinische Untersuchungen über den Zerfall von Pillen beim Menschen.

Von

Dr. med. **JOHN GRÖNBERG**

in Wiborg.

I. Literaturübersicht.

Wenn die in Form von Pillen verschriebenen Arzneimittel ihre Wirkungen im Magendarmkanal entfalten sollen, müssen die Pillen selbstverständlich vollständig zerfallen. Ausserdem muss die Forderung aufgestellt werden, dass die Dosierung der Pillen genau sei. Eine Pillenmasse wiederum muss, vom technischen Standpunkte aus, so zusammengesetzt sein, dass sie plastisch ist, d. h., dass sie leicht die Form eines Zylinders annimmt, aus welchem die vorgeschriebene Zahl der einzelnen Pillen bereitet werden kann.

Die Mehrzahl der wirksamen Bestandteile, die gewöhnlich als Pillen verordnet werden, sind in technischer Hinsicht derartig, dass sie sich nicht ohne Zusatz von besonderen Bindemitteln, sogenannten Pillenkonstituentien zu einer plastischen Masse formen lassen.

Sowohl die Qualität wie die Quantität dieser Konstituentien ist von den Eigenschaften der wirksamen Bestandteile, besonders in bezug auf ihre Konsistenz, abhängig.

Es ist oft mit Schwierigkeiten verbunden, die richtige Auswahl der Konstituentien zu treffen. Daher überlässt der Arzt nicht selten die Wahl derselben dem Pharmazeuten. Dies geschieht dadurch, dass er in der Rezeptformel den Satz *M. f. l. a. pil.* (*Misce, fiant lege artis pilulae*) hinzufügt.

In bezug auf die Auswahl der Pillenkonstituentien im letztgenannten Fall geben die Pharmakopöen einiger Länder gewisse allgemeine Vorschriften an. Nur die *französische*¹³⁾, *niederländische*²³⁾, *italienische*¹⁷⁾ und *spanische*³³⁾ Pharmakopöe enthalten in dieser Hinsicht keine Bestimmungen.

Die Frage betreffs der Prüfung von Pillen ist in den meisten Pharmakopöen ganz vernachlässigt. Nur in der *schweizerischen*³¹⁾ Pharmakopöe finden wir die Bestimmung, dass *Pil. laxantes* in kurzer Zeit, *Pil. Blaudii* und *Valleti* in 5 Minuten, *Pil. Rhei. comp.* in 15 Minuten zerfallen müssen, wenn sie mit heissem Wasser geschüttelt werden.

Auch in der übrigen pharmazeutischen Literatur hat man dieser Frage ziemlich wenig Aufmerksamkeit entgegengebracht.

SERGER³⁴⁾, SEEL u. FRIEDERICH³²⁾ und LUNDIN²¹⁾ haben BLAUDSche Pillen in der Weise untersucht, dass sie Pillen mit 25–50 cem 0,2–0,3 % Salzsäure im Thermostat bei Körpertemperatur behandelt haben.

RIEBEN²⁸⁾ hat den Jodgehalt im Harn bestimmt, nachdem die Versuchspersonen in verschiedener Weise bereitete Jodkaliumpillen eingenommen hatten. Er bediente sich hierbei der kolorimetrischen Methode.

Am ausführlichsten sind die Versuche von DOUGLAS⁹⁾. Er prüfte die Zeitdauer, nach welcher Ferrocyankalium, Jodkalium, Salizylsäure und Methylenblau im Harn zur Ausscheidung kamen.

So dürftig ist die Literatur über diese für die Praxis so eminent wichtige Frage.

II. Versuchsmethodik.

1. Der Zweck der vorliegenden Arbeit ist hauptsächlich zu erforschen, in wie weit die Resultate der oben zur Prüfung des Zerfalles der Pillen verwandten Methoden mit denjenigen übereinstimmen, wenn Versuchspersonen Pillen mit den ver-

schiedensten Konstituentien bereitet, per os einnehmen, und wo man später untersucht, ob in ihren Faezes Pillen konstatiert werden können.

2. Zur Vervollständigung der eben angeführten Versuche wurde der Zerfall von Pillen noch in der Weise geprüft, dass Versuchspersonen Pillen, die Jodsalze enthielten, einnahmen. Dann wurde die Zeit bestimmt, in welcher die Ausscheidung des Jods im Harn nachgewiesen werden konnte.

3. Um in bezug auf die Qualität der angewandten Pillenkonstituentien in technischer Hinsicht Beobachtungen machen zu können, habe ich die Pillen in der Regel selbst bereitet. In gewissen Fällen war es aber auch von Interesse zu erfahren, wie die betreffenden Pillen in der Apotheke hergestellt wurden. Auch in Fabriken bereitete Pillen kamen zur Untersuchung.

4. Um den Einfluss des Alters der Pillen auf den Zerfall beobachten zu können, wurden die Pillen als frisch bereitet, sowie nach 1—2—3 Monaten untersucht.

Dabei wurden die Versuchspillen in gewöhnlichen Pappschachteln bei Zimmertemperatur aufbewahrt.

5. Schliesslich wurde die Genauigkeit der Dosierung der in verschiedener Weise selbst bereiteten als der von Apotheken bezogenen Pillen untersucht.

Um eine Anschauung von der Bedeutung der einzelnen Pillenkonstituentien für den Zerfall gewinnen zu können, wurden zunächst systematische Untersuchungen von Pillen gemacht, die feste und flüssige Bestandteile, in verschiedener Weise miteinander kombiniert, enthielten. Wenn irgend eine Art der so hergestellten Pillen während des Ganges des Versuchs sich als schwer-bezw. nichtlöslich erwies, wurde die Zusammensetzung der betreffenden Pillen verändert.

Bei der Auswahl der Rezeptformeln wurden entweder die allgemein gebrauchten Rezepthandbücher oder solche Rezeptformeln, die häufiger vorkommen dürften, angewandt

Bei der Prüfung der Pillen wurden folgende Untersuchungen gemacht:

1. Der Zerfall in heissem Wasser.
2. Der Zerfall in Salzsäure (0,2 %), künstlichem Magensaft, Trypsin-Sodalösung und Sodalösung (0,4 %).
3. Untersuchung des Harns beim Menschen, nach der Einnahme von Jodkaliumpillen.

4. Untersuchung der Faezes vom gesunden Menschen, sowie von Patienten, die an Magen- oder Darmkrankheiten litten.

5. Quantitative Bestimmungen der wirksamen Bestandteile in solchen Pillen, die nach der Einnahme per os in den Faezes wieder gefunden wurden.

1. Der Zerfall in heissem Wasser.

Nach der Vorschrift der schweizerischen Pharmakopöe³¹⁾ wurden die Pillen zunächst mit heissem Wasser geschüttelt. Wenn sie sich in 15 Minuten nicht lösten, wurden sie als unlöslich bezeichnet.

2. Der Zerfall in verschiedenen Digestionsflüssigkeiten.

Um die Versuchspersonen nicht unnötig mit der Einnahme von Pillen zu belästigen, wurde zunächst das Verhalten der Pillen in künstlichem Magensaft geprüft.

Bei derartigen Untersuchungen wendet man bekanntlich Pepsinsalzsäure resp. Trypsin-Sodalösung an.

Die Pepsinsalzsäure wurde in folgender Weise bereitet:

Pepsin	3,0
Salzsäure	15,0
Wasser	ad 1500,0

Nach 12 Stunden wurde filtriert (nach SALKOWSKI²⁹⁾).

Die Trypsin-Sodalösung enthielt:

Trypsin Merck	3,0
Natr. carbon.	6,0
Wasser	1500,0
(nach SALKOWSKI ²⁹⁾).	

Weiter wurden die Versuchspillen mit einfacher Salzsäure (0,2 %) bezw. mit Sodalösung (0,4 %) behandelt.

Bei diesen Versuchen stellte sich heraus, dass die verschiedenen Versuchslüssigkeiten fast gar keine Unterschiede in bezug auf den Zerfall der Pillen erkennen liessen.

In den folgenden Tabellen sind daher nur die Verhältnisse in bezug auf Salzsäure (0,2 %) berücksichtigt.

Es versteht sich von selbst, dass derartige Untersuchungen nur als präliminäre Vorversuche angesehen werden können, deren Resultate nicht ohne weiteres auch schon auf Menschen bezogen werden können.

Wenn man die Verdauungsarbeit in der Weise nachzuahmen sucht, dass man das Versuchsobjekt mit Pepsinsalzsäure und dergl. im Thermostat bei Körpertemperatur behandelt, fallen verschiedene wichtige Faktoren weg, was zur Folge hat, dass die Versuchsergebnisse nicht mit der Digestionsarbeit beim Menschen verglichen werden können.

Man braucht nur an die Motilität des Magens und der Gedärme zu denken. Durch diese werden die Pillen wahrscheinlich mechanisch bearbeitet, was selbstverständlich auf ihren Zerfall einwirken muss.

In gewissem Masse kann man die Motilität dadurch nachahmen, dass man die Gläser, welche die Versuchspillen enthalten, ab und zu schüttelt. Der natürlichen Mechanik des Verdauungskanales ist aber dadurch nur in geringem Masse Rechnung getragen.

3. Untersuchung des Harns beim Menschen nach Einnahme von Jodkaliumpillen.

Um Jod im Harn nachweisen zu können, wird der Harn nach GADAMER¹⁴⁾ mit Soda eingedampft. Der Rückstand wird verkohlt und das wässrige Extrakt auf Jodide geprüft.

Dieses Verfahren erwies sich aber besonders bei kleineren Jodmengen als weniger genau.

Besser eignet sich die kolorimetrische Methode, die von ANTEN¹⁾ angegeben ist. Ich habe eine Reihe derartiger Versuche gemacht, bin aber zu dem Schlusse gekommen, dass die kolorimetrische Methode für die Praxis viel zu kompliziert und zeitraubend ist. Wenn es sich nur darum handelt Jod in kleinen Mengen im Harn nachzuweisen, kann man nach DOUGLAS⁹⁾ in folgender einfachen Weise verfahren. Man versetzt 10 ccm Harn mit 2 ccm Stärkelösung (1:125) und gibt dann tropfenweise gesättigtes Chlorwasser hinzu. Dabei bekommt man noch bei einer Konzentration der Jodkaliumlösung von 1:15,000 eine deutliche und bei 1:20,000 eine eben noch sichtbare Blaufärbung.

Diese Probe ist schnell auszuführen und gibt für Untersuchungen dieser Art hinreichend genaue Werte.

Die Versuchsergebnisse über die Jodausscheidung durch den Harn nach Einnahme von Jodkaliumpillen, mit verschiedenen Konstituentien bereitet, werden in den Abschnitten über die betreffenden Konstituentien mitgeteilt werden.

4. Untersuchung der Faezes bei gesunden und kranken Menschen.

Diese Untersuchungen wurden sowohl an Gesunden wie an Patienten, die an verschiedenen Digestionsstörungen litten, vorgenommen.

Ursprünglich war es beabsichtigt, die Versuchspersonen ihre gewöhnliche gemischte Kost essen zu lassen, nur unter Vermeidung von solchen Nahrungsmitteln, die eine obstipierende Wirkung ausüben.

Schon bei den ersten Versuchen trat aber folgende komische Situation ein. Zwei Personen hatten Pillen, die Balsamika, mit gelbem Wachs bereitet, enthielten, eingenommen. Bei der Untersuchung ihrer Faezes wurden gelbe kugelige Körper gefunden, welche dieselbe Farbe, Grösse und Aussehen hatten, wie die eingenommenen Wachspillen. Als aber diese Kugeln mit Wasser vorsichtig von den anhaftenden Faezes befreit wurden, zerfielen sie in zwei Hälften und waren von einer Schale umgeben. Sie bestanden nämlich aus gelben Erbsen, welche die Patienten am vorhergehenden Tage gegessen hatten. Ausser den Erbsen wurden aber auch noch Wachspillen gefunden.

Aus diesem Grunde wurde die Diät dahin geändert, dass alle vegetabilischen Nahrungsmittel nur in Püreeform verabreicht wurden.

Im Anfang der Versuche wurden die Faezes in der Weise untersucht, dass sie in einem für diesen Zweck angefertigten Apparat aus dünnem Zinnblech mit Wasser ausgespült wurden. Der Apparat besteht aus zwei auf einander passenden Halbkugeln, jede mit einem Metallrohr versehen. Das obere Rohr wurde mit der Wasserleitung verbunden, das untere diente zum Abfluss des Spülwassers. Solche Apparate sind aber für Untersuchungen dieser Art ungeeignet; erstens gehen nämlich bei der Ausspülung enorme Wassermengen verloren.

besonders wenn die Faezes etwas festere Konsistenz besitzen; weiter ist die ganze Prozedur sehr zeitraubend.

Man kann die Untersuchung hinreichend genau in der Weise vornehmen, dass man mit einem Glasstabe die Faezes in grossen flachen Porzellanschalen in dünnen Schichten ausbreitet. Hierbei sind die Pillen relativ leicht zu finden, besonders wenn ihre Farbe etwas von der Farbe der Faezes selbst abweicht.

Es ist klar, dass eine Pille der Aufmerksamkeit entgehen kann, ebenso wie, dass eine Pille von spröderer Konsistenz zerdrückt werden kann, wenn die Präparation mit dem Glasstabe nicht mit der nötigen Vorsicht ausgeführt wird. Eine bedeutendere Fehlerquelle entsteht aber hierdurch kaum, weil solche Pillenarten, die in mehr oder weniger unverändertem Zustand in den Faezes überhaupt anzutreffen waren, in der Regel von mehreren Versuchspersonen eingenommen wurden.

Es sei jedoch hervorgehoben, dass die Zahlen, welche die in den Faezes gefundenen Pillen bezeichnen, nicht ganz korrekt sind, sondern als Minimumzahlen aufzufassen sind.

Übrigens konnte man in bezug auf den Zerfall der Pillen keinen Unterschied zwischen gesunden und kranken Menschen beobachten. Wenn eine Art von Pillen im Verdauungskanal überhaupt nicht zerfiel, konnte man die Pillen in den Faezes sowohl bei Gesunden, wie bei Patienten, die an Verdauungskrankheiten litten, nachweisen.

III. Die Bedeutung der verschiedenen Pillenkonstitutionen.

1. *Magnesia usta*.

Über den Wert der Blandschen Eisenpillen für die Praxis.

Im Jahre 1831 publizierte BLAUD die Formel für die nach ihm benannten Eisenpillen. Seit dieser Zeit wurde fast jeder Bestandteil der Pillen sowohl in qualitativer wie in quantitativer Hinsicht geprüft, aber selbst in unserer Zeit ist man nicht darüber einig geworden, welche die vorteilhafteste Zusammensetzung der Pillen sei.

Schon in bezug auf den Gehalt an Eisen bezw. Eisenkarbonat findet man in den verschiedenen Pharmakopöen Differenzen.

Der Gehalt der einzelnen Pille an Eisen ist:

0,01	in der österreichischen ²⁵⁾ und serbischen ³³⁾ Pharmakopöe
0,02	» » schwedischen ³⁰⁾ , schweizerischen ³¹⁾ und japanischen ¹⁶⁾ Pharmakopöe
0,025	» » norwegischen ²⁴⁾ Pharmakopöe
0,027	» » finnischen ¹¹⁾ »
0,028	» » deutschen ⁷⁾ »
0,03	» » französischen ¹³⁾ »

Der Gehalt an Eisenkarbonat ist

0,02	in der dänischen ⁶⁾ Pharmakopöe (Pil. minores)
0,05	» » ungarischen ³⁸⁾ und niederländischen ²³⁾ Pharmakopöe
0,06	» » amerikanischen ³⁾ und italienischen ¹⁷⁾ Pharmakopöe.

Diese Umstände müssen wir beim Verschreiben von Eisenpillen, die von ausländischen Fabriken stammen, berücksichtigen.

Um eine Anschauung über die beste Formel der BLAUDschen Pillen zu gewinnen, habe ich solche nach verschiedenen Kompositionen hergestellt und untersucht.

Ferrosulfat. Einige Pharmakopöen schreiben Ferr. sulfur. crystall., welches 7 Mol. Crystallwasser enthält, vor, andere wieder Ferr. sulfur. sicc.

Um beurteilen zu können, welches von diesen Salzen in technischer Hinsicht am vorteilhaftesten sei, wurden folgende Pillen bereitet:

Vers. 1.	Ferr. sulfur. sicc.	9,0
	Kal. carbon.	7,0
	Sacch.	3,0
	Magnes. oxyd.	0,7
	Rad. Althae.	1,3
	Glycerin.	4,0
	M. f. pil. Nr. 100 (<i>Deutsches Arzneibuch</i> ⁷⁾).	

Vers. 2. Dieselben Pillen wurden mit Ferr. sulfur. crystall. bereitet.

Bei der Darstellung dieser Pillenmassen kann man beobachten, dass die Masse, welche das Trockensulfat enthält, relativ schnell eine so feste Konsistenz annimmt, dass sie sich nur schwer zu Pillenzylindern verarbeiten lässt. Auch sind die abgeschnittenen Pillen schwer zu rollen.

Diese Übelstände kann man vermeiden, wenn man das kristallisierte Salz anwendet. Dieses besitzt ausserdem noch den Vorzug, dass es kein Ferrisalz enthält.

Aus diesen Gründen ist *Ferr. sulfur. crystall. dem Ferr. sulfur. sicc. vorzuziehen.*

Das Alkalikarbonat. Die Mehrzahl der pharmazeutischen Kompositionen enthalten Kaliumkarbonat. Nur die britische Pharmakopöe⁵⁾ schreibt Natriumkarbonat und die belgische Pharmakopöe Natriumbikarbonat vor.

Mehrere von den Autoren, die sich eingehend mit dieser Frage beschäftigt haben, wie KIESSLING¹⁹⁾, DIETERICH⁸⁾ und LUNDIN²¹⁾ empfehlen das Kaliumkarbonat bezw. -bikarbonat.

Vers. 3.	Ferr. sulfur. crystall.	10,0
	Sacch.	2,25
	Aquae	5,0
	Glycerin.	3,0
	Kal. bicarb.	7,3
	Rad. Althae.	1,75
	M. f. pil. Nr. 150 (DIETERICH ⁸⁾ S. 305).	

Bei der Bereitung dieser Pillen sieht man, dass die Reaktion bedeutend schneller vor sich geht, als wenn man Kal. carbon. anwendet. Dieser Umstand hängt mit der lebhaften Entwicklung von Kohlendioxyd zusammen. Da Kohlendioxyd ausserdem das Ferrosalz gegen Oxydation schützt, so ist *das Bikarbonat dem Karbonat vorzuziehen.*

Das Mengerverhältnis zwischen Alkali und Ferrosulfat.

In der Mehrzahl der Formeln hat man äquivalente Mengen von Alkali und Ferrosulfat genommen.

Da aber das Ferrokarbonat ein ziemlich empfindliches Produkt ist, schreiben einige Pharmakopöen als Konservierungsmittel einen Überschuss von Alkali vor. Um zu prüfen, ob

dieser Überschuss in irgend einer Weise auf die Pillen schädlich einwirken kann, wurden folgende Versuche angestellt:

Vers. 4. BLAUDsche Pillen wurden mit äquivalenten Mengen Kalium carbon. und Ferr. sulfur. bereitet.

Vers. 5. Eine andere Pillenmasse wurde mit Kaliumkarbonat in Überschuss versetzt.

Um ev. Veränderungen an der Oberfläche der Pillen beobachten zu können wurde zu den Massen kein Konservierungsmittel zugesetzt.

In frischem Zustand sahen alle Pillen ganz ähnlich aus, aber schon vom fünften Tage an wurden die Pillen, welche Kalikarbonat im Überschuss enthielten, an der Oberfläche kleberig und in den nächsten Tagen nahm die Feuchtigkeit immer mehr zu. Die anderen Pillen hielten sich dagegen trocken.

Aus diesen Versuchen geht also hervor, dass *die Mengen von Kal. carbon. und Ferr. sulfur. äquivalent sein müssen.*

Das Konservierungsmittel für das Ferrokarbonat.

Da das Ferrokarbonat relativ leicht oxydiert wird, enthalten die meisten Rezeptformeln irgend ein Konservierungsmittel mit reduzierenden Eigenschaften.

So schreiben viele Pharmakopöen den Zusatz von Zucker vor. Nach der britischen Pharmakopöe⁵⁾ wird Glukose zugesetzt, nach der spanischen³⁵⁾ Laktose, nach der ungarischen³⁸⁾ Zucker und Honig und nach der italienischen¹⁷⁾ Laktose und Honig.

LUNDIN, welcher dieser Frage besondere Aufmerksamkeit geschenkt hat, empfiehlt den Zusatz einer kleinen Menge Zitronensäure, um einen Teil des Rohzuckers zu invertieren, da ja Invertzucker etwas reduzierend wirkt.

Bei der Herstellung solcher BLAUDschen Pillenmasse, die während langer Zeit aufbewahrt werden soll, um daraus Pillen ex tempore bereiten zu können, halten viele Apotheker eine Masse nach der oben angegebenen DIETERICHschen Formel vorrätig. Diese enthält nur Zucker als Konservierungsmittel.

Um die Haltbarkeit solcher Pillenmassen zu prüfen, wurden folgende Versuche gemacht.

Vers. 6. Pillen nach DIETERICH (= Vers. 3).

Jede Pille enthält 0,027 Ferrokarbonat.

Vers. 7.	Sacch.	2,25
	Acid. citric.	0,05
	Aquae	5,00
	Glycerini	3,00
	Ferr. sulfur.	10,00
	Kal. bicarb.	7,3
	Rad. Liquir.	6,0
	Ung. Glycerin	0,5

M. f. pil. Nr. 100 (LUNDIN ²¹).

Jede Pille enthält 0,04 Ferrokarbonat.

Die Pillenmassen wurden zu Boli geformt und in ungefärbten Gläsern mit eingeschliffenen Stöpseln aufbewahrt.

Bei der Aufbewahrung dieser Pillenmassen kann man beobachten, dass sie ihre ursprüngliche Konsistenz gut beibehalten und an der Oberfläche nicht kleberig werden.

Die einzige Einwendung, die man allenfalls machen könnte, ist, dass die als Boli bereiteten Pillenmassen mit der Zeit etwas dunkler werden und zwar die Masse nach DIETERICHS etwas mehr und schneller als die Masse nach LUNDIN'S Vorschrift.

Dieses gilt aber nur von der Oberfläche. Dagegen macht der übrige Teil der Masse einen ziemlich gleichmässigen unveränderten Eindruck.

Es würde zu weit führen die technischen Einzelheiten zu besprechen, die bei der Zubereitung der BLAUDSchen Pillen zu beachten sind.

Nur in bezug auf die von LUNDIN angegebene Formel verdient ein wichtiger Umstand hervorgehoben zu werden.

Wenn man im Wasserbade die Zuckerlösung während 10 Minuten mit Zitronensäure behandelt hat, gibt die Mischung positive Reaktion, sowohl mit dem NYLANDERSchen als mit dem FELINGSchen Reagenz. Aus diesem Grunde ist die Formel nach LUNDIN besonders wertvoll.

Die oben angeführten Untersuchungen zeigen, dass *der Blaud'schen Pillenformel nach LUNDIN unter den bis jetzt bekannten der Vorzug zu geben ist.*

Magnesia usta als Konstituens in BLAUDschen Pillen.

Nach der Vorschrift der *deutschen, österreichischen, schweizerischen, dänischen, norwegischen, belgischen, niederländischen, serbischen und japanischen* Pharmakopöe enthalten die BLAUDschen Pillen *Magnesia usta*, etwa 1 g auf 100 Pillen.

Um die Zerfallsbedingungen der in verschiedener Weise zusammengesetzten BLAUDschen Pillen beurteilen zu können, mögen einige Versuchsbeispiele angeführt werden. Einige Pillenarten sind mit, andere ohne *Magnesia usta*, andere wieder mit *Magnesium carbonicum* bereitet worden.

Vers.	Bereitet nach	Alter	Wasser	HCL 0,2 %			Faeces
				2 Std.	4 Std.	8 Std.	
8.	<i>Deutsches Arzneibuch</i> ⁷⁾ .	frisch	6'	$\frac{2}{3}$ ung.	$\frac{2}{3}$ ung.	$\frac{2}{3}$ ung.	$\frac{2}{3}$ ungelöst, einzelne Pillen in Stücken
	In einer Apotheke bereitet *	1 Mon.	18'	$\frac{1}{1}$ >	$\frac{1}{1}$ >	$\frac{1}{1}$ >	$\frac{1}{1}$ ungelöst
		2 >	$\frac{1}{1}$ ung.	$\frac{1}{1}$ >	$\frac{1}{1}$ >	$\frac{1}{1}$ >	$\frac{1}{1}$ >
		3 >	$\frac{1}{1}$ >	$\frac{1}{1}$ >	$\frac{1}{1}$ >	$\frac{1}{1}$ >	$\frac{1}{1}$ >
9.	= Vers. 8 in einer . . .	frisch	$\frac{2}{3}$ ung.	$\frac{2}{3}$ ung.	$\frac{2}{3}$ ung.	$\frac{2}{3}$ ung.	$\frac{2}{3}$ ungelöst, rissig, einzelne Pillen aufgelockert
	Apotheke bereitet	1 Mon.	$\frac{1}{1}$ >	$\frac{2}{3}$ >	$\frac{2}{3}$ >	$\frac{2}{3}$ >	$\frac{2}{3}$ ungelöst
	Statt <i>Magnesia usta</i> . . .	2 >	$\frac{1}{1}$ >	$\frac{2}{3}$ >	$\frac{2}{3}$ >	$\frac{2}{3}$ >	$\frac{2}{3}$ >
	<i>Magnesium carbonicum</i> . .	3 >	$\frac{1}{1}$ >	$\frac{2}{3}$ >	$\frac{2}{3}$ >	$\frac{2}{3}$ >	$\frac{2}{3}$ >
10.	<i>Dänische Pharmakopöe</i> ⁶⁾						
	R.						
	Ferr. sulfur. 9,0	frisch	$\frac{3}{4}$ ung.	$\frac{3}{4}$ ung.	$\frac{3}{4}$ ung.	$\frac{3}{4}$ ung.	$\frac{3}{4}$ ung. etw. aufgelockert
	Kal. carbon. 15,0	1 Mon.	$\frac{1}{1}$ >	$\frac{1}{1}$ >	$\frac{1}{1}$ >	$\frac{1}{1}$ >	$\frac{1}{1}$ ung. etw. aufgelockert
	Magnes. usta 1,5	2 >	$\frac{1}{1}$ >	$\frac{1}{1}$ >	$\frac{1}{1}$ >	$\frac{1}{1}$ >	$\frac{1}{1}$ ungelöst
	Glycerini 6,0	3 >	$\frac{1}{1}$ >	$\frac{1}{1}$ >	$\frac{1}{1}$ >	$\frac{1}{1}$ >	$\frac{1}{1}$ >
M. f. pil. Nr. 100.							

* Die Bezeichnung $\frac{1}{1}$ ungelöst bedeutet, dass die Pille vollständig unlöslich war
 $\frac{3}{4}$ — $\frac{1}{2}$ sind Bezeichnungen für den Teil der Pille, der ungelöst blieb.

Vers.	Bereitet nach	Alter	Wasser	HCl 0,2 %			Faezes
				2 Std.	4 Std.	8 Std.	
11.	<i>Franz. Pharmacopöe</i> ¹³⁾ . R. Ferr. sulfur. 15,0 Kal. carb. sicc. 7,5 Gummi arab. 2,5 Rad. liquor. 5,0 Aq. 15,0 Sir. simp. 7,5 M. f. pil. Nr. 100.	frisch 1 Mon. 2 3	3' 3' 4' 5'	³ / ₄ ung. 1 1 1/1	gelöst > > >	— — — —	negativ > > >
12.	DIETERICH (Siehe S. 9)	frisch 1 Mon. 2 3	gelöst > > >	gelöst > > >	— — — —	— — — —	negativ > > >
13.	LUNDIN (Siehe S. 11)	frisch 1 Mon. 2 3	gelöst > > >	gelöst > > >	— — — —	— — — —	negativ > > >

Bei der Beurteilung dieser Versuche ist zunächst hervorzuheben, dass die Pillen nach der *deutschen* und *dänischen* Pharmacopöe Magnesia usta enthielten, während alle anderen Pillen ohne Magnesia usta bereitet worden waren.

Zerfall im Wasser. Es fällt sofort auf, dass die Magnesia enthaltenden Pillen schon als frisch bereitet schwerlöslich sind. Nach 1 Monat waren sie aber unlöslich geworden. Alle anderen Pillenarten waren dagegen noch nach 3 Monaten leicht löslich. Pillen nach der LUNDINSchen Formel, behielten sogar ihre Löslichkeit noch nach einem Jahr.

Zerfall in HCl. Zu demselben Resultat kommt man beim Vergleich der Pillen nach der Behandlung mit HCl. Während die Magnesia-Pillen als frisch bereitet noch etwas löslich waren, wurden sie schon nach 1 Monat vollständig unlöslich.

Zerfall im Digestionskanal. Es bietet gewisse Schwierigkeiten, quantitativ BLAUDsche Pillen aus den Faezes zu entfernen. Während der Passage durch den Digestionskanal werden sie nämlich manchmal so brüchig, dass sie leicht in Stücke zerfallen, wenn man sie mit dem Glasstab herauspräpariert. Doch gelingt es mit einiger Vorsicht auch ganze Pillen zu entfernen, die dann zur quantitativen Bestimmung des Eisens dienen.

Nach dem Trocknen besaßen viele Pillen noch fast ihr ursprüngliches Gewicht; andere waren sogar etwas schwerer. Das letztere hängt damit zusammen, dass in den Rissen an der Oberfläche der Pillen etwas Faezes eingedrungen war, welche durch das Waschen sich nicht vollkommen entfernen liessen. Bei der quantitativen Bestimmung des Eisens spielten aber diese kleinen anhaftenden Faezesmengen keine Rolle.

Die Versuche mit unlöslichen BLAUDschen Pillen, auch solchen, die mit Zucker oder Silber überzogen waren (Vers. 67—70) wurden bei etwa 30 Personen vorgenommen. In den einwandfreien Fällen, wo die Faezes eine nicht zu harte Konsistenz zeigten, konnte man *etwa 90 % von den per os eingenommenen Pillen in den Faezes nachweisen*. Auch diese Pillen gehören solchen Versuchsserien an, die mit *Magnesia* bereitet waren. (Figur 1, A—B—C. S. 17).

Wir kommen hiermit zu der interessanten Frage über den Eisengehalt dieser Pillen.

Quantitative Analyse des Eisens. Die quantitative Bestimmung des Eisens wurde in der Weise ausgeführt, dass die Pillen zunächst in heissem Wasser unter Zusatz von Salzsäure gelöst wurden. Darnach wurden sie mit einigen Tropfen Salpetersäure oxydiert und das Ferrihydrat unter Kochen mit Ammoniak ausgefällt. Die Fällung wurde filtriert und so lange gewaschen, bis das Waschwasser nach Zusatz von Silbernitrat keine Reaktion auf Chlor gab. Dann wurde der Filter mit der Fällung gegläht und gewogen.

Die so erhaltenen Ergebnisse der Analysen zeigen, dass *der Eisengehalt der in den Faezes gefundenen Pillen zwischen 82 und 87 % des ursprünglichen Eisengehaltes entsprach*.

Die hier angeführten Versuche zeigen ganz augenfällig, dass *Magnesia usta die Ursache der Unlöslichkeit ist*.

Es ist hervorgehoben worden, dass man diesen Übelstand dadurch umgehen kann, dass man das Magnesiumoxyd durch

Magnesiumkarbonat ersetzt. Man geht dabei von der Vorstellung aus, dass die Salzsäure des Magens das Magnesiumkarbonat lösen soll.

Der Versuch 9 zeigt aber, dass das Magnesiumkarbonat sich fast vollkommen ähnlich verhält wie *Magnesia usta*. Zwar waren diese Pillen nach 8-stündiger Digestion in HCl etwas aufgelockert; in den Faezes wurden sie aber fast quantitativ wieder gefunden.

Wir sehen also, dass das *Magnesiumkarbonat nicht die Löslichkeit der BLAUDschen Pillen fördert*.

Aus den bisher angeführten Versuchen geht hervor, dass BLAUDsche Pillen mit *Magnesia usta* öfters unlöslich und *ohne* *Magnesia* löslich sind. Damit ist aber die Frage von der Unlöslichkeit vieler in Apotheken und Fabriken hergestellter unlöslichen BLAUDschen Pillen noch lange nicht erschöpft. Es kommen nämlich tatsächlich und zwar nicht selten solche BLAUDsche Pillen in der Praxis vor, die keine *Magnesia* enthalten und trotzdem unlöslich sind. Es bietet auch keine Schwierigkeiten, selbst solche unlöslichen Pillen zu bereiten. Man braucht dabei nur gewisse technische Details in der Herstellungsweise ausser Acht zu lassen.

Bei der Besprechung der Zusammensetzung der BLAUDschen Pillen haben wir schon gesehen, wie sehr wichtig die Qualität und die Quantität der einzelnen Bestandteile für die Güte und Haltbarkeit der Pillen ist. In noch viel höherem Masse gilt dies in bezug auf die Zubereitung der Pillen. Nur ein einziger technischer Fehler kann eine sonst lösliche Masse unlöslich machen. Es würde viel zu weit führen, hier auf diese pharmako-technischen Details einzugehen.

Eisenpillen mit Arsen. In der Praxis kommen die *Pilulae asiaticae*, die auch in der *Form. Magistrales BEROLIN*¹²⁾ eingenommen worden sind, vor. Ausserdem werden aber häufig *Ferrum lacticum*-Pillen mit Arsen, verschiedenen Extrakten, vor allem Extr. *Strychni* und *Magnesia usta* verschrieben. Da nun die *Magnesia* enthaltenden Pillen überhaupt suspekt in bezug auf ihre Löslichkeit sind, ist es von Interesse zu erfahren, ob auch die mit *Magnesia* bereiteten Eisen-Arsenpillen unlöslich sind und wie sich das Arsen dabei verhält.

Um diese Frage beantworten zu können, wurden Eisen-Arsenpillen in verschiedener Weise hergestellt. Hier sollen nur zwei typische Versuchsbeispiele angeführt werden.

Vers.	Rec.	Alter	Wasser	HCl 0,2 %			Faezes
				2 Std.	4 Std.	8 Std.	
14.	Acid. arsenic. 0,05 Ferri reducti 3,0 Piper. nigri 1,5 Rad. Liquir. 1,5 Mucil. gummi arab. q. s. M. f. pil. Nr. 50. (Pil. asiaticae).	frisch 1 Mon. 2 3	löslich $\frac{1}{3}$ ung. $\frac{1}{1}$ $\frac{1}{1}$	löslich > > >	— — — —	— — — —	negativ , , , ,
15.	Acid. arsenic. 0,1 Ferri lactici 10,0 Extr. Strychni 0,4 Magnes. ustae et Extr. Gentianae q. s. M. f. pil. Nr. 100.	frisch 1 Mon. 2 3	löslich $\frac{2}{3}$ ung. $\frac{1}{1}$ $\frac{1}{1}$	$\frac{1}{1}$ ung. > > >	$\frac{1}{1}$ ung. > > >	$\frac{1}{1}$ ung. > > >	70—80 % der Pillen in den Faezes, et- was brüchig , , , ,

Wir sehen auch hier, dass die Pil. asiaticae frisch bereitet in Wasser leicht, nach längerem Liegen dagegen unlöslich sind. In HCl wurden sie aber konstant in 2 Stunden gelöst. Ganz in derselben Weise verhalten sich auch andere mit Pflanzenpulver und -Extrakten hergestellte Eisen-Arsenpillen. In den Faezes konnten sie niemals konstatiert werden.

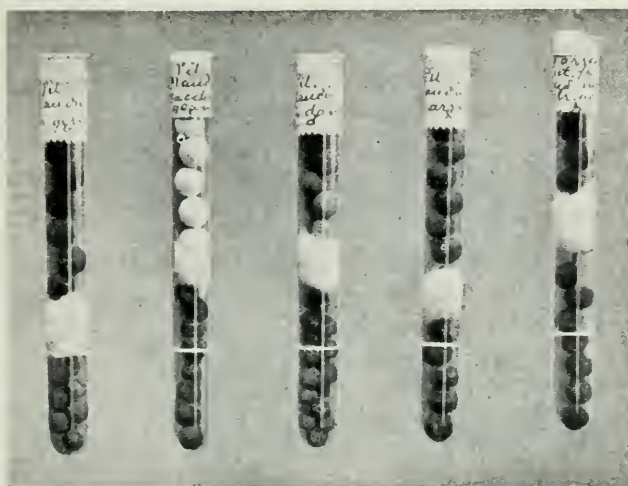
Ganz andere Resultate gaben die mit *Magnesia* bereiteten Ferrum lacticumpillen. Gleich nach der Bereitung waren sie wohl noch in Wasser löslich, um aber in kurzer Zeit vollkommen unlöslich zu werden.

In Salzsäure waren sie aber schon als frisch noch nach 8 Stunden unverändert.

In den Faezes wurden etwa 75 % dieser Eisen-Arsenpillen gefunden (Figur 1 D—E). Ein Teil der Pillen hatte an der Oberfläche ein etwas arrodirtes Aussehen. Andere konnten nur in Stücken herauspräpariert werden.

Quantitative Analyse des Arsens. In einigen dem Aussehen

nach unveränderten Pillen wurde der Arsengehalt quantitativ bestimmt. Da der Arsengehalt der einzelnen Pille ja ein ganz minimaler war, wurden je 3 Pillen in Salzsäure von 1,19 spez. Gewicht gelöst. Von dieser Lösung wurde etwas mehr als die Hälfte zweimal überdestilliert.



A.

B.

C.

D.

E.

Figur 1.¹⁾

- A. Blandsche Pillen, nach dem deutschen Arzneibuch V in einer Apotheke bereitet (Versuch 8).
 B. Blandsche Pillen, mit Zucker überzogen, aus einer Fabrik in Berlin (Versuch 69).
 C. Blandsche Pillen, nach der dänischen Pharmakopöe bereitet (Versuch 10).
 D.—E. Eisen-Arsen-Pillen.
 Alle diese Pillen enthalten Magnesia usta.

Das Destillat, welches Arsentrichlorid enthielt, wurde mit so viel Natriumhydroxyd versetzt, dass die Lösung ziemlich neutral reagierte. Nun wurde Natriumbikarbonat in geringem Überschuss zugegeben, sodass die Lösung eine schwach alkalische Reaktion zeigte. (SUNDWIK³⁶⁾.)

Die Lösung wurde mit $\frac{1}{10}$ N-Jodlösung titriert, nach Zusatz von Stärkekleister (1 : 125) als Indikator.

¹⁾ Oberhalb der Watte befinden sich Pillen vor der Einnahme pr os, unterhalb der Watte sieht man Pillen, die aus den Faeces präpariert worden sind.

Die Zahlen, die in dieser Weise erhalten wurden, müssen als Minimumzahlen angesehen werden, weil die Arsenverbindungen, wie bekannt, relativ flüchtig sind.

Die so erhaltenen Analysenergebnisse zeigen, dass 72—78 % oder als Mittel 75 % des *per os* zugeführten Arsens in den Pillen wiedergefunden wurde.

2. Pflanzenpulver und -Extrakte, Sirup. simpl., Mucilago Gummi arabici und Glyzerin.

Vers. 16. Rad. Althae.
Mucilag. gummi arab.
M. f. pil.
Die Masse wird während des Rollens hart.

Vers. 17. Rad. Althae.
Sirup. simpl.
M. f. pil.
Auch diese Masse wird hart.

Vers. 18. Rad. Althae.
Extr. Liquir.
M. f. pil.
Gute Masse.

Vers. 19. Rad. Althae.
Glycerini.
M. f. pil.
Spröde Masse.

Vers. 20. Rad. Althae.
Traganthae.
Glycerini.
M. f. pil.
Etwas spröde Masse.

Vers. 21. Pulv. gummosi.
Aquae.
M. f. pil.
Gute Masse.

- Vers. 22. Pulv. gummosi.
Glycerini.
M. f. pil.
Gute Masse.
- Vers. 23. Rad. liquir.
Extr. liquir.
M. f. pil.
Gute Masse.
- Vers. 24. Rad. liquir.
Sirup. simpl.
M. f. pil.
Etwas spröde Masse.
- Vers. 25. Rad. liquir.
Mucil. Gummi arab
M. f. pil.
Gute Masse.
- Vers. 26. Rad. Gentian.
Extr. Gentian.
M. f. pil.
Gute Masse.
- Vers. 27. Rad. Taraxaci
Extr. Taraxaci
M. f. pil.
Sehr gute Masse.
- Vers. 28. Rad. valerian.
Extr. valerian.
M. f. pil.
Gute Masse.

Alle diese Pillenarten verhalten sich ziemlich ähnlich. In Wasser sind sie meistens schwerlöslich. In HCl sind sie häufig nach 2-stündiger Digestion noch ungelöst, lösen sich aber in der Regel fast alle schon nach 4 Stunden. *In den Faczes wurden sie nie gefunden.*

Es sollen noch einige Versuchsbeispiele über Jodkaliumpillen, die mit Pflanzenpulver und -Extrakten bereitet waren, angeführt werden:

Vers. 29.	Kalii jodati a 0,1	{	Jod nachweisbar nach 2 Stunden.
	Rad. Althae.		
	Mucil. Gummi arab.		
	M. f. pil.		
Vers. 30.	Kalii jodati a 0,1	{	Jod nachweisbar nach 3 Stunden.
	Rad. Liquir.		
	Extr. Liquir.		
	M. f. pil.		
Vers. 31.	Kalii jodati a 0,1	{	Jod nachweisbar nach 3 Stunden.
	Rad. Taraxaci		
	Extr. Taraxaci		
	M. f. pil.		

Wir kommen also zu dem Ergebnis, dass *Pflanzenpulver mit Extrakten, Sirup oder Glyzerin ganz brauchbare Pillenmassen liefern.*

In bezug auf *Pillen, die Radix Althae. und Mucilago Gummi arabici* enthalten, ist hervorzuheben, dass die *Masse nicht genug plastisch ist.*

Vom technischen Standpunkte aus am besten sind *Rad. und Extr. Liquir. sowie Rad. und Extr. Taraxaci.* Die letztgenannten Konstituentien sollten überhaupt häufiger angewandt werden, besonders bei Obstipierten, weil die klinische Erfahrung lehrt, dass diese Pillen den Stuhlgang befördern.

3. Konstituentien für Stoffe, die leicht zersetzt werden.

Viele Pharmakopöen schreiben besondere Konstituentien für solche Stoffe vor, die bei der Mischung mit organischen Substanzen empfindlich sind. Unter solchen sind vor allem *Argentum nitricum, Suprareninsalze, Kokain, Aconitin u. dgl.* zu nennen.

So finden wir

in der schwedischen Pharmakopöe ³⁰⁾	Bolus und Wasser
„ deutschen ⁷⁾	Glyzerin oder Lanolin

in der norwegischen Pharmakopöe ²⁴⁾ Bolus, Talcum, Glyzerin,
 Lanolin oder Vaseline
 » » schweizerischen » ³¹⁾ » Talcum, Glyzerin
 oder Vaseline.

POULSSON ²⁷⁾ hebt hervor, dass die Vorschrift der Pharmakopöen, nur Bolus bei der Bereitung von Lapispillen anzuwenden, zwecklos ist. Er empfiehlt Milchzucker, Althaeawurzel, Glyzerin oder Lanolin, welche dem Lapis nicht schaden, aber viel bessere Pillenmassen liefern.

Vers.	Rec.	Alter	Wasser	HCl 0,2 %	Harn 1. Reakt.	Faezes
32.	Argent. nitric. a 0,01 Boli albi Aqua M. f. pil. Die Masse klebt schlecht.	frisch, 1. 2. 3 Monate alt	10 Min.	2 Std. gelöst ¹⁾	—	negativ
33.	Kal. jodati a 0,01 Boli albi Aqua M. f. pil. Die Masse klebt schlecht.	»	10—20 Min.	»	2 Std. +	»
34.	Kal. jodati a 0,01 Boli albi Sirupi M. f. pil. Etwas mehr plastische Masse.	»	10—15 Min.	»	»	»
35.	Kal. jodati a 0,01 Boli albi Glycerini M. f. pil. Gute, etwas weiche Masse.	»	10—12 Min.	»	1 Std. +	»

Vers.	Rec.	Alter	Wasser	HCl 0.2 %	Harn 1. Reakt.	Faezes
36.	Kal. jodati a 0.01 Boli albi Mucilag. M. f. pil Sehr spröde Masse.	frisch, 1, 2, 3 Monate alt	15—25 Min.	2 Std. gelöst $\frac{1}{1}$	2 Std. +	negativ
37.	Kal. jodati a 0.01 Boli albi Vaselini M. f. pil. Sehr spröde Masse.	„	ungelöst $\frac{1}{1}$	8 Std. ungelöst, zerfallen beim Schütteln	3 Std. +	positiv
38.	Kal. jodati a 0.01 Boli albi Lanolini puri M. f. pil. Gute Masse.	„	„	8 Std. ungelöst, etwas aufge- lockert	4 Std. +	„
39.	Kal. jodati a 0.01 Sacch. lactis Lanolini puri M. f. pil. Ausgezeichnete Masse.	„	„	„	„	„

Ähnliche Versuche wurden auch mit Argentinum nitricum-Pillen gemacht. Sie bieten aber kein besonderes Interesse dar, weil der Zerfall sich in ganz ähnlicher Weise verhielt.

Aus diesen Versuchen ergibt sich

1. Dass Pillen aus Bolus + Wasser

„ + Sirup

„ + Glyzerin

„ + Mucilago Gummi arabici

noch nach 3 Monaten löslich sind und dass sie im Verdauungskanal vollständig zerfallen.

2. Dagegen waren Pillen aus Bolus + Vaseline
 (Vers. 37)
 + Lanolin pur.
 (Vers. 38)
 Sacch. lactis + Lanolin pur.
 (Vers. 39)

vom Anfang an in Wasser und Salzsäure unlöslich.

Die mit Vaseline bereiteten Pillen waren zwar nach 8-stündiger Digestion mit Salzsäure etwas bröcklig geworden, sodass sie beim Schütteln etwas zerfielen. Dagegen konnten einzelne, jedoch nicht alle, Pillen in den Faezes nachgewiesen werden.

Die mit Lanolin bereiteten Pillen waren nach 8-stündigem Aufenthalt in Salzsäure wohl etwas aufgelockert, zerfielen aber nicht beim Schütteln und wurden alle in den Faezes wieder gefunden.

Zu denselben Ergebnissen kommt man auch bei der Prüfung der Jodausscheidung durch den Harn nach der Einnahme von Jodkalinupillen. Die Jodausscheidung kam in folgender Reihenfolge zum Vorschein: Glycerin, Wasser, Sirup, Mucilago, Vaseline, Lanolin.

Aus diesen Versuchen geht also hervor, dass *Vaseline und Lanolin als Konstituenten für leicht zersetzliche Substanzen gänzlich ungeeignet sind.*

4. Wachs als Konstituens.

In den *schwedischen, norwegischen, deutschen und schweizerischen* Pharmakopöen finden wir die Vorschrift, dass Pillen, welche Balsamika, fette- oder ätherische Öle enthalten, mit Wachs zu bereiten sind.

Dieselben Angaben finden wir auch in vielen pharmazeutischen und medizinischen Handbüchern, z. B. von MINDES²²⁾, KOBERT²⁰⁾, TAPPEINER³⁷⁾ u. a.

Es ist aber schon lange bekannt, dass Wachspillen schwer löslich sind. KOBERT schlägt deswegen vor, gleiche Teile gelben Wachs und Zucker, mit einigen Tropfen Alkohol zusammengerieben, zu verwenden. Er hebt hervor, dass in dieser Weise bereitete Wachspillen niemals unlöslich werden.

Um Wachs als Konstituens zu prüfen, wurden *Bals. Copaivae, Ol. Santali, Ol. Terebinthinae, Terebinthina, Styrax* und *Pix. liquida* angewandt.

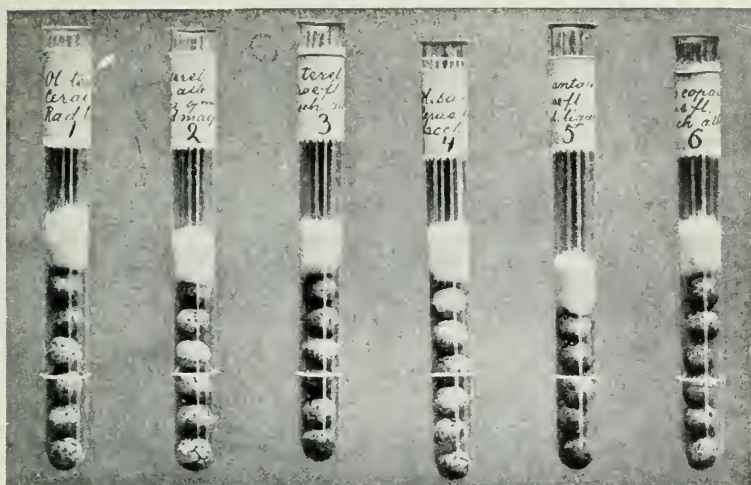
Vers.	Rec.	Alter	HCl 0,2 %	Faezes
40.	Bals. Copaiv. . . . 4,0 Cerae flavae Sacch. q. s. M. f. pil. Nr. 120. (KOBERT ²⁰) S. 125) Masse etwas weich.	frisch, 1—2—3 Mon.	8 Std. ungel. ¹ / ₁	+ Die Pillen haben et- was eckige Form. Zucker an der Ober- fläche ist gelöst. In warmem Wasser ge- löst, starker Geruch nach Bals. Copaivae.
41.	Bals. Copaiv. . . . 4,0 Cerae flavae Rad. liquir. q. s. M. f. pil. Nr. 120 Masse gut.	„	8 Std. ungel. ¹ / ₁	+ Die Pillen haben ihre ursprüngliche Form, an der Oberfläche einiger Pillen kleine Risse. In heissem Wasser ge- löst starker Geruch nach Bals. Copaivae.
42.	Pulv. Cubebae. Bals. Copaiv. aa . . 10,0 Cerae flavae q. s. M. f. pil. Nr. 100. (TAPPEINER ³⁷) S. 167). Pillen zu gross.	„	8 Std. ungel. ¹ / ₁	+ wie im Vers. 41.
43.	Bals. Copaiv. Terebinthinae aa . . 2,0 Magnes. ustae q. s. M. f. pil. Nr. 20. (EWALD-HEFTER ¹⁰) S. 197) Masse gut.	„	8 Std. ungel. ¹ / ₁	+ „ „ „ 41.
44.	Ol. Santali 4,0 Cerae flavae Sacch. q. s. M. f. pil. Nr. 120. Etwas weiche Masse.	„	2 Std. ¹ / ₁ ungel. 8 Std. ³ / ₄ ungel.	+ Die Pillen haben ihre ursprüngliche Form, sind jedoch an der Oberfläche etwas zerkratzt. In heissem Wasser ge- löst starker Geruch nach Ol. Santali.

Vers.	Rec.	Alter	HCl 0,2 %	Faeces
45.	Ol. Santali 4,0 Cerae flavae Rad. liquor. q. s. M. f. pil. Nr. 120. Masse gut.	frisch, 1—2—3 Mon.	8 Std. ungel. ¹ / ₁	+ wie im Vers. 44.
46.	Ol. Terebinth. . . . 1,0 Cerae flavae Sacch. q. s. M. f. pil. Nr. 30. Masse gut, wiegt 7 g. Pillen zu gross.	>	8 Std. ungel. ¹ / ₁	+ Die Pillen scheinen ganz unverändert zu sein. In heissem Wasser gelöst starker Geruch nach Ol. Terebinthinae.
47.	Ol. Terebinth. . . . 1,0 Cerae flavae Rad. liquor. q. s. M. f. pil. Nr. 30. Masse brüchig, wiegt 6 g. Pillen zu gross.	>	8 Std. ungel. ¹ / ₁	+ wie im Vers. 46.
48.	Ol. Terebinth. . . . 1,0 Cerae flavae Rad. Althae. q. s. M. f. pil. Nr. 30. Masse brüchig, wiegt 6 g.	>	2 Std. ungel. ¹ / ₁ 8 Std. ungel. ³ / ₄	+ „ „ „ 46.
49.	Ol. Terebinth. . . . 1,0 Cerae alb. Magnes. ust. q. s. M. f. pil. Nr. 30. Die Masse kann nur zwischen den Fingern gerollt werden. Gewicht 3 g.	>	8 Std. ungel. ¹ / ₁	+ „ „ „ 46.

Vers.	Rec.	Alter	HCl 0,2 %	Faeces
50.	Opii 0,25 Styracis 1,0 Terebinth. 4,0 Chinin. sulf. 1,0 Magn. ust. q. s. (EDGREN und JOLIN ¹⁸) S. 102).	frisch, 1—2—3 Mon.	8 Std. ungel. $\frac{1}{1}$	+ Die Pillen sind voll- kommen ungelöst.
51.	Picis. liquid. Cerae flavae Sacch. aa 5,0 M. f. pil. Nr. 150. (ROBERT S. 125.)	›	2 Std. $\frac{1}{1}$ ungel. 8 Std. $\frac{2}{3}$ ungel.	+ wie im Vers. 50.
52.	Picis. liquid. 3,0 Cerae albae 1,5 Rad. liquir. q. s. M. f. pil. Nr. 60. (TAPPEINER S. 161).	›	2 Std. $\frac{1}{1}$ ungel. 8 Std. $\frac{3}{4}$ ungel.	+ › › › 50.

Versuche mit Jodkalium.

Vers.	Rec.	Alter	HCl 0,2 %	Harn
53.	Kal. jodati a 0,1 Cerae flavae Sacch.	frisch, 1—2—3 Mon.	8 Std. ungel. $\frac{1}{1}$	Alle Versuche negativ.
54.	Kal. jodati a 0,1 Cerae flavae Rad. liquir.	›	›	› › ›
55.	Kal. jodati a 0,1 Cerae flavae Ol. Amygdal. Amyli.	›	›	› › ›



A.

B.

C.

D.

E.

F.

Figur 2.¹⁾

- A. R) Ol. Terebinth.
Cerae flavae
Rad. Liquir.
M. f. pil. (Versuch 47).
- B. R) Ol. Terebinth.
Cerae albae
Magnes. ustae
M. f. pil. (Versuch 49).
- C. R) Ol. Terebinth.
Cerae flavae
Sacch.
M. f. pil. (Versuch 46).
- D. R) Ol. Terebinth.
Cerae flavae
Sacch.
M. f. pil. (Versuch 44).
- E. R) Ol. Santali.
Cerae flavae
Rad. Liquir.
M. f. pil. (Versuch 45).
- F. R) Bals. Copaiv.
Cerae flavae
Sacch.
M. f. pil. (Versuch 40).

¹⁾ Die Risse an der Oberfläche der Pillen, die man in der Abbildung sieht, kamen gleich nach der Präparation aus den Faeces nicht vor, sondern sind später durch Austrocknen entstanden. Die Pillen waren nämlich schon etwa 5 Wochen alt, als sie photographiert wurden.

Zerfall in Wasser.

Die Wachspillen mit Saccharum, Rad. Althae. oder Rad. Liquir. lösten sich in 1—4 Min. in heissem Wasser.

Enthielten die Wachspillen aber Magnesia, so lösten sie sich als frisch in 15 Min., blieben aber schon als 2 Wochen alt in dieser Zeit ungelöst.

Sonst ist selbstverständlich die Löslichkeit der Wachspillen in heissem Wasser in praktischer Hinsicht ziemlich bedeutungslos, weil sie darauf beruht, dass der Schmelzpunkt des Waxes zwischen 62—64 liegt. Ein Vergleich mit den Temperaturverhältnissen im Verdauungskanal ist also ausgeschlossen.

Zerfall in 0,2 % HCl.

Beinahe sämtliche Pillen waren nach 8-stündiger Behandlung im Thermostat fast vollkommen ungelöst. Nur bei den Pillen mit Ol. Santali bzw. Ol. Terebinth. mit Wachs und Rad. Althae. oder Rad. Liquir. konnte man eine ganz geringe Löslichkeit beobachten, so dass die Salzsäure etwas gefärbt war und nach dem betreffenden Öl roch. Auch das Gewicht der Pillen hatte unbedeutend abgenommen.

Nachweis von Jod im Harn.

Die Versuche mit Wachs-Jodkalium-Pillen fielen alle negativ aus. Auch diese Pillen waren in Wasser und HCl unlöslich.

Zu ganz ähnlichen Resultaten ist RIEBEN²⁸⁾ mit Jodkaliumpillen + Cera, Ol. Amygdal. und Amylum gekommen.

DOUGLAS⁹⁾ wieder untersuchte die Löslichkeit von Jodkaliumpillen + Sacch., Paraffin. liq. und Cera flava in Wasser und fand, dass sie in 5—7 Tagen noch nicht zerfielen.

Zerfall im Digestionskanal.

Bei der Untersuchung der Faeces wurden fast sämtliche Pillen, in ziemlich unverändertem Zustande gefunden. (Figur 2, S. 27.)

In Vers. 44 (Ol. Santali), 48 (Ol. Terebinth.) und 51 (Pix. liquida) hatten sich wahrscheinlich doch Spuren gelöst. Wenn diese Pillen in heissem Wasser gelöst wurden, roch das Wasser jedoch noch stark nach den betreffenden Substanzen.

Man kann also den Satz aufstellen, dass *alle Pillen, die Wachs als Konstituens enthalten, den Verdauungskanal in ziemlich unverändertem Zustand passieren.*

Der Zusatz von Zucker zu den Wachspillen verbessert die Löslichkeit nicht.

Ein Umstand, der noch bei der Verordnung von Ölen und Balsamika in Pillenform zu beachten ist, ist dass die *Mengen der dem Organismus zugeführten Substanzen nur ganz minimal sind.*

Als Beispiel mag die Rezeptformel nach KOBERT im Versuch 40 angeführt werden. 120 Pillen enthalten 4 g Bals. Copaivae. Da 3 Pillen auf einmal eingenommen werden sollen, bekommt der Patient also nur 0,1 pro dosi. Die mittlere Dosis beträgt aber nach PENZOLDT²⁶⁾ 0,5—2,0 pro dosi und 6,0—8,0 pro die.

5. Konstituentien für Harze und trockene Extrakte.

Als harzartige Substanzen wurden Aloë, Asa foetida, Myrrha, Resina Jalapae und als trockene Extrakte Extractum Aloës, — Colocynthis und — Rhei untersucht.

Diese Stoffe geben mit einigen Tropfen *Spiritus* ausgezeichnete Pillenmassen.

Vers. 56. Aloës 3,0
 Fruct. Colocynth. . 1,0
 Spir. sapon. q. s.
 M. f. pil. Nr. 30.
 (KOBERT²⁰⁾ S. 127.)

Vers. 57. Extr. Aloës
 » Frangulae aa 3,0
 M. f. pil. Nr. 50.
 (Pilulae helveticae.)

Vers. 58. Myrrhae 8,0
 Pulv. Ipecac. opiat 2,0
 Spir. q. s.
 M. f. pil. Nr. 100.
 (KOBERT S. 127.)

Vers. 59. Extr. Rhei comp. . 8,0
 Spir. dil. q. s.
 M. f. pil. Nr. 40.

Vers. 60. Rhiz. Rhei
 Fol. Sennae aa . . 1,5
 Sapon. med. . . . 3,0
 Tinct. Aloës q. s.
 M. f. pil. Nr. 50.
 (KOBERT S. 127.)

Alle diese Pillenarten waren in Wasser sehr leicht löslich. Eine Ausnahme machten nur die Pillen im Vers. 60, die Rhiz. Rhei und Fol. Sennae enthielten und in Wasser unlöslich waren.

In HCl waren alle diese Pillen schon nach 2 Stunden gelöst. mit Ausnahme der Rhabarber-Senna-Pillen, die nach 2 Stunden ungefähr zu $\frac{2}{3}$ ungelöst waren, um sich aber in 4 Stunden vollkommen zu lösen.

In den Faezes wurden keine von diesen Pillen angetroffen.

IV. Pillenüberzüge.

In einigen Pharmakopöen finden wir die Vorschrift, dass gewisse Pillen mit ganz besonderen Überzügen zu versehen sind. Der Überzug hat den Zweck, teils die Pillen gegen Austrocknen zu schützen, teils chemische Umsetzungen durch die Einwirkung der Luft zu vermeiden.

Die französische, belgische, niederländische und spanische Pharmakopöen schreiben vor, dass Pilulae Blandii mit Silberüberzug zu versehen sind. Nach der ungarischen Pharmakopöe sollen sie mit einem Überzug von Tolubalsam, in Chloroform gelöst, überzogen werden. In der finnischen Pharmakopöe finden wir die Vorschrift, dass Pil. Ferri jodati mit Kollodium zu überziehen sind.

Wenn der Arzt wünscht, dass Pillen den Magen in unverändertem Zustande passieren sollen, werden sie mit Keratin überzogen.

Auch in der Praxis elegans kommt es vor, Pillen mit verschiedenen Überzügen zu versehen, um ihnen ein elegantes Aussehen zu geben.

Einige Präparate wie Hämoglobin, Lecithin, Kreosot, Laxantia usw. werden in Fabriken als gezuckerte, versilberte u.

dgl. Pillen dargestellt und sind eine beliebte Handverkaufsware.

Es ist nun für die Praxis von grossem Interesse zu erfahren, ob und in welchem Masse derartige Überzüge auf den Zerfall der Pillen im Verdauungskanal einwirken.

Das Versuchsmaterial umfasst zwei Serien von Pillen, nämlich

1. Pillen, in Fabriken hergestellt.
2. Pillen eigener Bereitung.

1. Pillen, in Fabriken hergestellt.

Beim Überziehen von Pillen mit Zucker in den Fabriken scheint oft Traganthgummi statt Arabigummi benutzt zu werden. Beim Versilbern oder Vergolden der Pillen werden diese erst mit Zucker überzogen und dann erst versilbert oder vergoldet. In dieser Weise bekommen sie ein glänzendes, elegantes Aussehen.

Da alle Versuchspillen ausländischer Herkunft waren, war das Alter unbekannt.

Vers.	Art d. Pillen	Fabrik	Überzug	Wasser	HCl 0,2 %			Faezes
					2 Std.	4 Std.	8 Std.	
61.	Hämoglobin	Berlin	Silber	ung. $\frac{1}{1}$	$\frac{2}{3}$ ung.	gelöst		negativ
62.	„	London	„	„	$\frac{2}{3}$ „	„		„
63.	Lecithin	Paris	„	„	$\frac{3}{4}$ „	„		„
64.	„	London	Zucker	„	$\frac{1}{2}$ „	„		„
65.	Karlsbader	Hamburg	„	„	$\frac{2}{3}$ „	„		„
66.	Marienbader	„	„	„	$\frac{2}{3}$ „	„		„
67.	BLAUDSche	Berlin	Silber	„	$\frac{1}{1}$ „	$\frac{1}{1}$ ung.	$\frac{1}{1}$ ung.	$\frac{1}{1}$ ungel.
68.	„	London	„	„	$\frac{1}{1}$ „	$\frac{1}{1}$ „	$\frac{1}{1}$ „	„
69.	„	Berlin	Zucker	„	$\frac{1}{1}$ „	$\frac{1}{1}$ „	$\frac{1}{1}$ „	„
70.	„	London	„	„	$\frac{1}{1}$ „	$\frac{1}{1}$ „	$\frac{1}{1}$ „	„

Wir sehen also, dass fast alle untersuchte Pillen in Wasser unlöslich waren. Die Hämoglobin-, Lecithin-, Karlsbader-, und Marienbader-Pillen waren zwar nach 2-stündiger

Digestion mit HCl noch gröstenteils ungelöst, zerfielen aber schon innerhalb 4 Std. vollständig.

Dagegen blieben sämtliche BLAUDschen Pillen noch nach 8-stündiger Behandlung mit HCl im Thermostat ganz unverändert. Wohl hatte sich der Überzug in dieser Zeit fast vollständig gelöst. Beim Schütteln wurden die Pillen leicht von Überzugsresten befreit.

In den Faezes wurden diese BLAUDschen Pillen fast quantitativ nachgewiesen.

Nun wäre es ja ganz verkehrt, aus diesen Versuchen den Schluss zu ziehen, dass alle in Fabriken hergestellten BLAUDschen Pillen unlöslich wären. Jedenfalls dürfte man aber behaupten können, dass *viele von Fabriken bezogene Pillen bei der Aufbewahrung schwer- resp. unlöslich werden.*

2. Pillen eigener Bereitung.

Um die Bedeutung der Pillenüberzüge auf den Zerfall genau beurteilen zu können, ist es wichtig solche Versuchspillen zu wählen, die ohne Überzug relativ leicht zerfallen.

Aus diesem Grunde bediente ich mich der Ferrum lacticum-Pillen, nach folgender Formel bereitet:

Vers. 71.	Ferr. lactie.	10,0
	Rad. Gentian.	2,0
	Extract. »	6,0
	M. f. pil. Nr. 100. (Form. mag. berolin. ¹² /S. 12).	

Diese Pillen lösten sich innerhalb zwei Stunden in Salzsäure im Thermostat.

Hinsichtlich der Methodik der verschiedenen Pillenüberzüge ist folgendes hervorzuheben.

Zucker. Die etwas feuchten Pillen werden in einer Schale mit einer Mischung von 1 Teil Zucker, 1 Teil Arabigummi und 5 Teilen Stärke geschüttelt. Um den Pillen eine glänzende Oberfläche zu verleihen, wurden sie in einer zweiten Schale mit Talcum geschüttelt. Darauf standen sie einige Zeit bei Zimmertemperatur und wurden dann mit einem Tuch von anhaftendem Pulver befreit.

Gelatine. 100 Pillen wurden in einer Schale mit einer wässerigen Lösung von Gelatine (0,3 auf 3 g) geschüttelt. Darnach wurden sie zwei Stunden, ohne einander zu berühren, an der Luft getrocknet. Die Prozedur wurde wiederholt.

Graphit. Die Versuchspillen wurden mit grobem Graphitpulver und ein paar Tropfen Wasser stark gerollt.

Lack. Die Pillen wurden mit einem Firniss, aus einem Teil Mastix, 1 Teil Benzoëharz, 2 Teilen Spiritus (95 %) und 16 Teilen Äther geschüttelt. Nach $\frac{1}{2}$ -stündigem Trocknen an der Luft wurde die Prozedur wiederholt.

Tolubalsam. Die Pillen wurden mit einer Lösung von Tolubalsam in Alkohol überzogen.

Kollodium. Die Pillen wurden dreimal mit einer Lösung von gleichen Teilen Kollodium und Äther überzogen.

Keratin. ROBERT²⁰⁾ hebt hervor, dass Pillen, die keratinisiert werden sollen, keine Feuchtigkeit enthalten dürfen. Weiter müssen sie zunächst mit Fett überzogen werden, um den Pillenkern gegen den Zerfall im Magen zu schützen.

Im allgemeinen dürfen solche Pillen nur wirksame Bestandteile mit einem trockenen Pflanzenpulver wie Rad. Liquir., Talg oder Ol. Cacao enthalten.

Sämtliche mit Zucker, Gold, Silber, Gelatine, Graphit, Lack, Tolubalsam oder Keratin überzogenen Pillen verhielten sich in folgender Weise:

	als frisch,	in Wasser	in 8 Min.	in HCl	in 2 Std.	löslich
1 Monat alt	»	»	9	»	»	2
2	»	»	10	»	»	2
3	»	»	10	»	»	2

Sie waren also fast alle leicht löslich und konnten niemals in den Faeces nachgewiesen werden.

Eine Ausnahme machten nur die mit Kollodium überzogenen Pillen. Zwar verhielt sich die Löslichkeit in Wasser noch ganz ähnlich, wie bei den übrigen mit Überzug versehenen Pillen. Dagegen blieben die Kollodiumpillen auch als frisch bereitet bei der Digestion mit HCl während 8 Stunden ungefähr bis zu $\frac{2}{3}$ ungelöst.

Zu ganz ähnlichen Ergebnissen kam ich bei der Untersuchung von Faeces. Die auspräparierten Kollodiumpillen waren ungefähr bis $\frac{2}{3}$ — $\frac{1}{2}$ zerfallen. Einzelne Pillen kamen auch ganz unverändert vor.

Aus dem Obigen ergibt sich also, dass *ein Überzug von Kollodium die Pillen schwer- resp. unlöslich macht.*

V. Die Dosierung von Pillen.

1. Pillen, in Apotheken hergestellt.

Um die Genauigkeit der Dosierung von Pillen kennen zu lernen, wurden zunächst Versuchspillen nach einer und derselben Formel von verschiedenen Apotheken bestellt.

Als wirksame Substanz wurde Zitronensäure gewählt, weil diese sich leicht und genau titrimetrisch bestimmen lässt. Als Konstituentien wurden Arabigummi und Zucker genommen, da diese mit einigen Tropfen Wasser eine ausgezeichnete Masse geben, die in Wasser leicht löslich ist und die chemische Reaktion nicht beeinträchtigt.

Die Rezeptformel hatte somit folgendes Aussehen:

R.

Acid. citric. 0.8

Gummi arab.

Sacch. q. s. ut. f. ope Aq. pil. Nr. 20.

Jede Pille enthält also 0,04 Zitronensäure.

Durch die gütige Mitwirkung zahlreicher Ärzte wurden derartige Pillenserien aus etwa 190 grösseren und kleineren Apotheken in Finnland, Schweden, Norwegen, Dänemark, Deutschland und Russland im Laufe der Jahre zusammengebracht.

Die Untersuchung wurde in der Weise vorgenommen, dass die Pillen in dest. Wasser aufgelöst wurden. Darnach wurde mit $\frac{1}{10}$ N-KOH und Phenolphthalein als Indikator titriert.

Wenn man das Aussehen der in verschiedenen Apotheken hergestellten Pillen näher betrachtet, fällt sofort der grosse Unterschied in Bezug auf die Grösse und Farbe auf (Figur 3).

So wechselte die Grösse der Pillen zwischen 5—9,5 mm im Querdurchschnitt. Der Unterschied in bezug auf die Farbe hängt damit zusammen, dass einzelne Apotheker bei der Bereitung der Pillenmasse Rad. Althae., Talcum, ein dunkles Pflanzenextrakt, wahrscheinlich Extr. Liquir. u. dgl. zugesetzt



Fig. 3. Pillen, nach demselben Rezept aus verschiedenen Apotheken bestellt.

hatten. Alle diese Zusätze waren aber vollkommen zwecklos, weil die im Rezept vorgeschriebenen Konstituentien nur mit Wasser eine ausgezeichnete Pillenmasse liefern.

Aus den Analysen sollen einige Beispiele angeführt werden:

Vers. 72.	30 Pillen a 0,04	max. 0,048
		min. 0,035
		Diff. 0,013 ¹⁾

Vers. 73.	40 Pillen a 0,04	max. 0,051
		min. 0,037
		Diff. 0,014

Vers. 74.	20 Pillen a 0,04	max. 0,041
		min. 0,034
		Diff. 0,007

Vers. 75.	30 Pillen a 0,04	max. 0,045
		min. 0,033
		Diff. 0,012

Vers. 76.	50 Pillen.	
	In einer Pille fehlt Acid.	
	citric.	max. 0,065
		min. 0,040
		Diff. 0,025

Vers. 77.	100 Pillen.	
	In 5 Pillen fehlt Acid.	
	citric.	max. 0,069
		min. 0,040
		Diff. 0,029

¹⁾ Max. bedeutet die grösste, min. die kleinste nachgewiesene Menge Zitronensäure, Differenz den Unterschied zwischen max. und min.

Vers. 78.	20	Pillen	max. 0,043
			<u>min. 0,035</u>
			Diff. 0,008
Vers. 79.	20	"	max. 0,040
			<u>min. 0,034</u>
			Diff. 0,006
Vers. 80.	40	"	max. 0,064
			<u>min. 0,051</u>
			Diff. 0,013
Vers. 81.	20	"	max. 0,055
			<u>min. 0,035</u>
			Diff. 0,020
Vers. 82.	20	"	max. 0,042
			<u>min. 0,034</u>
			Diff. 0,008
Vers. 83.	20	"	max. 0,052
			<u>min. 0,047</u>
			Diff. 0,005
Vers. 84.	20	"	max. 0,053
			<u>min. 0,037</u>
			Diff. 0,016
Vers. 85.	30	"	max. 0,056
			<u>min. 0,031</u>
			Diff. 0,025
Vers. 86.	40	"	max. 0,055
			<u>min. 0,032</u>
			Diff. 0,023
Vers. 87.	50		
		In 2 Pillen fehlt Acid.	
		citric.	max. 0,061
			<u>min. 0,035</u>
			Diff. 0,026
Vers. 88.	100	Pillen	max. 0,057
			<u>min. 0,034</u>
			Diff. 0,023
		In 4 Pillen fehlt Acid. citric.	

Die Dosierungsfehler, der Grösse nach geordnet:

Vers.	Zahl der Pillen	Acid. citric.	
		Differenz	fehlt
83	20	0,005	—
79	20	0,006	—
74	20	0,007	—
78	20	0,008	—
82	20	0,008	—
75	30	0,012	—
72	30	0,013	—
80	40	0,013	—
73	40	0,014	—
84	20	0,016	—
81	20	0,020	—
86	40	0,023	—
88	100	0,023	4
76	50	0,025	1
85	30	0,025	—
87	50	0,026	2
77	100	0,029	5

Schon diese wenigen Beispiele zeigen, dass die Resultate in bezug auf die Genauigkeit der Dosierung im allgemeinen weniger befriedigend sind. Am wenigsten exakt war die Dosierung in solchen Serien, wo die Zahl der Pillen am grössten war (50—100 Stück).

Aus den Versuchen 76, 77, 87 und 88 sehen wir, dass Zitronensäure in einzelnen Pillen vollkommen fehlte. Auch diese Fehler kamen nur in solchen Versuchsserien vor, wo die Zahl der Pillen 50—100 war.

Es soll jedoch hervorgehoben werden, dass die oben angeführten Beispiele solchen Versuchsserien angehören, in welchen die Dosierungsfehler am grössten waren. In einer grösseren Zahl von Versuchen war die Dosierung ziemlich oder ganz genau.

Ein Unterschied hinsichtlich der verschiedenen Länder liess sich nicht nachweisen.

Aus diesen Untersuchungen darf man selbstverständlich nicht zu weit gehende Schlüsse in Hinsicht auf die Qualität der Rezepturarbeit im allgemeinen ziehen. Dazu war die Zahl der Versuche viel zu klein. Wenn man jedoch beachtet, dass Versuchspulver, in ganz ähnlicher Weise zusammengesetzt, die ich früher untersucht habe 15, dieselben Resultate gaben, so dürfte man nicht sehr irre gehen, wenn man die Behauptung aufstellt, dass die Rezepturarbeit in den Apotheken, wie sie heutzutage ausgeführt wird, nicht ganz auf der Höhe steht.

2. Pillen eigener Bereitung.

Da es von Interesse war, die Bedeutung der Arbeitsmethodik für die Dosierung zu studieren, bereitete ich selbst Zitronensäurepillen nach der obengenannten Rezeptformel. Einige der so gewonnenen Versuchsergebnisse sollen hier erwähnt werden.

Vers. 89. 20 Pillen. Die pulverförmigen Stoffe wurden ohne Sorgfalt gemischt und die Masse nur so lange bearbeitet, dass sie sich eben formen liess.

max. 0,069

min. 0,036

Diff. 0,033

Vers. 90. 50 Pillen. Bereitung wie im Vers. 89.

max. 0,064

min. 0,034

Diff. 0,030

In 6 Pillen fehlt Acid. citric.

Vers. 91. 100 Pillen, bereitet wie im Vers. 89.

max. 0,071

min. 0,043

Diff. 0,028

In 11 Pillen fehlt Acid. citric.

Vers. 92. 30 Pillen. Die Mischung der trockenen Substanzen wurde eine Minute vorgenommen. Die Masse wurde gut durchgeknetet.

max. 0,046

min. 0,038

Diff. 0,008

Vers. 93. 30 Pillen. Die Zitronensäure wurde zunächst in einigen Tropfen Wasser gelöst. Darnach wurden Zucker und Arabigummi zugezetzt und die Masse sehr sorgfältig bereitet.

max. 0,041

min. 0,039

Diff. 0,002

Vers. 94. 100 Pillen bereitet wie im Vers. 93.

max. 0,043

min. 0,038

Diff. 0,005

Die Versuchsfehler, der Grösse nach geordnet.

Vers.	Zahl der Pillen	Acid. citric.		Bereitung
		Differenz	fehlt	
93	30	0,002	—	mit Sorgfalt
94	100	0,005	—	„ „
92	30	0,008	—	„ „
91	100	0,028	11	ohne „
90	50	0,030	6	„ „
89	20	0,033	—	„ „

Diese Versuche zeigen, dass die Dosierungsfehler um so grösser werden, je schlechter die Arbeit ausgeführt wurde und je grösser die Zahl der Pillen war. In den Serien von 50—100 Pillen fehlte also ganz, wie in den früher angeführten Beispielen, Zitronensäure in einzelnen Pillen. Wurde aber die Pillenmasse sorgfältig durchgearbeitet, so liess die Dosierung nichts zu wünschen übrig.

VI. Zusammenfassung der Versuchsergebnisse.

1. Die Versuchsmethodik.

Das Schütteln der Pillen mit heissem Wasser.

Dieser Methodik kann fast gar keine praktische Bedeutung beigemessen werden, weil solche Pillen, die im Wasser vollkommen unlöslich bleiben, häufig im Verdauungskanal vollständig zerfallen.

Andere Pillenarten (Wachs) erscheinen wieder im unveränderten Zustand in den Faezes, sind aber in heissem Wasser leicht löslich.

Behandlung im Thermostat bei 37° mit 0,2 % Salzsäure.

Diese Methode scheint in der Hinsicht praktisch verwendbar zu sein, dass die meisten Pillen, die sich in Salzsäure innerhalb 8 Stunden lösten, auch nie in den Faezes nachgewiesen werden konnten.

Der Umstand, dass eine Pillenart in HCl schon in 2 Stunden, eine andere in 4, eine dritte in 8 Stunden löslich ist, scheint keine praktische Bedeutung zu haben. Die Hauptbedingung für den Zerfall im Verdauungskanal ist, dass die Pillen in 8 Stunden löslich sind. Wenn sie sich in dieser Zeit nicht lösen, findet man sie meistens in ebenso ungelöstem Zustande in den Faezes.

Nachweis von Jod im Harn.

Das erste Auftreten von Jod in Harn nach der Einnahme von Pillen, die Jodsalze enthalten, beweist wohl, wie schnell der Zerfallprozess überhaupt anfängt. Aus ziemlich unveränderten Pillen (Wachs) scheidet sich ein Teil des Jodsalzes aus. Da man die ganze mit den Pillen eingeführte Jodmenge aber nicht nachweisen kann, weil die Pillen nicht vollständig zerfallen, so gibt diese Methode uns keine sichere Auskunft über den Zerfall der Pillen im Verdauungskanal. Ausserdem ist sie für die Praxis viel zu umständlich.

Wiedererscheinen der Pillen in den Faezes.

Als endgültiger Beleg für die Unbrauchbarkeit einer Pillenmasse muss der Nachweis von mehr oder weniger unveränderten Pillen in den Faezes angesehen werden.

Derartige Pillen sind auch meistens, und fast in demselben Grade, nach 8-stündiger Behandlung mit Salzsäure im Thermostat, ungelöst.

2. Die Bedeutung gewisser Pillenkonstituentien für den Zerfall.

Magnesia usta.

Der Zusatz von *Magnesia usta* macht fast alle Pillen schwer- bzw. unlöslich.

Derartige BLAUDSche Pillen erscheinen bis zu 90 % in den Faezes und enthalten 82—87 % Eisen.

Auch sind BLAUDSche Pillen, die in technischer Hinsicht falsch bereitet worden sind, aber auch ältere mit Überzügen versehene, in Fabriken bereitete BLAUDSche Pillen, die keine *Magnesia* enthalten, häufig unlöslich.

Auch Eisen-Arsenpillen, mit *Magnesia* bereitet, lassen sich 75 % in den Faezes nachweisen. Sie enthalten 84—88 % Eisen und 72—78 % Arsen.

Pflanzenpulver und -extrakte.

Sowohl diese Konstituentien wie auch Sirup, Glyzerin und Mucilago liefern Pillenmassen, die leicht im Verdauungskanal zerfallen.

Die Kombination von Rad. Althae. und Mucilago ist deswegen zu vermeiden, weil die Pillenmasse bröckelig wird, zu schnell trocknet und deswegen ungeeignet ist.

Besonders zu empfehlen sind Rad. und Extract. Liquir., sowie Rad. und Extract. Taraxaci. Die letztgenannten Konstituentien bewähren sich besonders bei Obstipierten.

Konstituentien für leicht zersetzliche Stoffe.

Geeignet sind Bolus + Wasser, Sirup, Glyzerin oder Mucilago.

Ungeeignet sind » + Vaseline oder Lanolin,
Sacch. lactis + Lanolin.

Wachs.

Fast alle Pillen, die Balsame, fette oder ätherische Öle enthalten und mit Wachs bereitet worden sind, erscheinen in beinahe unverändertem Zustand in den Faezes.

Ausserdem sind die Mengen der in dieser Form eingeführten Arzneimittel viel zu klein.

Wachs als Konstituens ist also vollkommen verwerflich.

Konstituentien für Harze und Trockenextrakte.

Derartige Stoffe geben mit Spiritus leicht lösliche Pillen, die niemals in den Faezes nachgewiesen werden konnten.

3. Pillenüberzüge.

Wenn Pillen frisch bereitet und überhaupt löslich sind, beeinträchtigen die Überzüge mit Zucker, Gold, Silber, Gelatine, Graphit, Lack, Tolubalsam oder Keratin die Löslichkeit nicht.

Nur mit Kollodium überzogene Pillen zerfallen nicht im Verdauungskanal.

In Fabriken hergestellte Pillen werden häufig bei der Aufbewahrung vollständig unlöslich und erscheinen in fast unverändertem Zustand in den Faezes.

4. Die Dosierung von Pillen.

In etwa 190 Pillenserien, die aus grösseren und kleineren Apotheken in Finnland, Schweden, Norwegen, Dänemark, Deutschland und Russland nach einer und derselben Rezeptformel bestellt wurden, war die Dosierung häufig sehr ungenau. Wenn die Zahl der Pillen grösser war (50 bis 100 Stück), kam es sogar vor, dass die wirksame Substanz in einzelnen Pillen ganz fehlte.

Pillen derselben Zusammensetzung, von eigener Bereitung, gaben ganz ähnliche Resultate, je nachdem die Pillen mit grösserer oder geringerer Sorgfalt hergestellt wurden.

Literatur-Verzeichnis.

1. ANTEN, Über den Verlauf der Ausscheidung des Jodkaliums im menschlichen Harn.
2. Archiv, f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 48, 1902, S. 331.
3. Amerikan. Pharmakopöe 1916.
4. Belgische » 1906.
5. Britische » 1914.
6. Dänische » 1907.
7. Deutsches Arzneibuch 5. Aufl. 1910.
8. DIETERICH, Pharmazeutisches Manual. 11. Auflage. Berlin 1913, S. 305 und 416.
9. DOUGLAS, Vergleichende Versuche über die Brauchbarkeit einiger Pillenvehikel. Dissertation. Rostock 1913.
10. EWALD-HEFFTER, Handbuch der allgemeinen und speziellen Arzneiverordnungslehre. 14. Aufl. 1911.
11. Finnische Pharmakopöe 1914.
12. Formulae magistrales berolinenses, Berlin 1918.
13. Französische Pharmakopöe 1908.
14. GADAMER, Lehrbuch der chemischen Toxikologie. Göttingen 1909, S. 37.
15. GRÖNBERG, JOHN, Om doseringen af pulver. Finska Läkarsällskapets Handlingar 1917, S. 500.
16. Japanische Pharmakopöe 1907.
17. Italienische » 1909.
18. EDGREN och JOLIN, Läkemedlens användning och dosering. 5 uppl. Stockholm 1914.
19. KISSLING, Münch. med. W. 1912, S. 2542.
20. KOBERT, Arzneiverordnungslehre. 4. Aufl. Stuttgart 1913.
21. LUNDIN, Om Blands järnpiller. Svensk farmaceutisk Tidskrift. Stockholm 1917, S. 129.
22. MINDES, Der Rezeptar. Leipzig und Wien 1911.
23. Niederländische Pharmakopöe 1905.
24. Norwegische » 1913.
25. Österreichische » 1906.
26. PENZOLDT, Klinische Arzneibehandlung. 8. Aufl. Jena 1915.
27. POULSSON, E., Lehrbuch der Pharmakologie. 3. Aufl. 1915.

28. RIEBEN, Arch. d. Pharmakologie. Bd. 245. 1907, S. 502.
 29. SALKOWSKI, E., Praktikum d. physiol. und path. Chemie. 4. Aufl. 1912.
 30. Schwedische Pharmakopöe 1908.
 31. Schweizerische » 1907.
 32. SEEL u. FRIEDERICH, Ber. d. deutsch. Pharm. Ges. 1911, S. 126.
 33. Serbische Pharmakopöe 1908.
 34. SERGER, Ber. d. deutsch. Pharm. Ges. 1909, S. 128.
 35. Spanische Pharmakopöe 1905.
 36. SUNDBIK, Titreranalysen. Helsingfors 1884, S. 48.
 37. TAPPEINER, Lehrbuch der Arzneimittellehre. 12. Aufl. Leipzig 1918.
 38. Ungarische Pharmakopöe 1909.
-

Über den Blutdruck bei Lungentuberkulose.

Von

REINHOLD NAUCLER.

Seit langem ist es bekannt dass die Lungentuberkulose so gut wie immer das Gefässsystem mehr oder weniger hochgradig beeinflusst. Die Tachycardie ist schon in frühen Fällen eines der gewöhnlichsten Symptome, sehr gewöhnlich ist gesteigerte vasomotorische Reizbarkeit; mit dem Fortschreiten der Krankheit werden diese sekundären Störungen vom Gefässsystem immer markanter, und in den Spätstadien der Lungentuberkulose fehlt wohl selten mehr oder minder ausgesprochene Cyanose als Anzeichen auch der zunehmenden Herzschwäche. Auch auf den Blutdruck übt die Lungentuberkulose, wenigstens in gewissen Fällen, einen deutlichen Einfluss aus.

Obwohl das Verhalten des Blutdruckes bei Lungentuberkulose nicht dieselbe klinische Bedeutung hat wie bei z. B. Nephropathien und Herz- bzw. Gefässkrankheiten, ist derselbe doch für eine tiefere und allseitigere Auffassung von dem einzelnen Fall unzweifelhaft von Bedeutung und verdient zweifelsohne grössere Beachtung, als ihm gewöhnlich zu Teil wird.

Im Hinblick auf die Mannigfaltigkeit der psychischen und physischen Momente, welche schon bei Gesunden den Blutdruck labil machen, ist schon à priori anzunehmen, dass dies bei Phthisikern mit ihrem labilen Gefässsystem und ihrer leicht erregbaren Gemütsart noch stärker hervortreten wird. Auch haben die Untersuchungen über den Blutdruck, die bei Lungentuberkulose gemacht worden sind, trotz Übereinstimmung

im grossen ganzen, in mehreren Hinsichten einander widersprechende Resultate ergeben, was oft genug darauf beruhen dürfte, dass diese störenden Momente nicht genügend berücksichtigt worden sind. Um eine korrekte Auffassung von dem und vergleichbare Werte für den Blutdruck bei Lungentuberkulose zu erhalten müssen die Druckmessungen unter gleichartigen Verhältnissen vorgenommen werden, die nach Möglichkeit jede störende Einwirkung ausschliessen. So müssen die Messungen bei ruhiger Gemütsstimmung, zu gleichen Tageszeiten, nach den gleichen Ruhe- bzw. Arbeitsperioden vorgenommen werden. Diesen Voraussetzungen entspricht am besten die ruhige und regelmässige Lebensweise während der Sanatorienkur.

Die Einwirkung des allgemeinen Regimes auf den Blutdruck bei Phthisikern geht aus SCHNITTERS Untersuchungen deutlich hervor. Bei methodischen Druckbestimmungen an denselben Patienten, teils bei poliklinischer Behandlung und teils während des Krankenhausaufenthaltes hat er, wie erwartet, höhere Werte gefunden während der ambulatorischen Behandlung.

Schon die Angaben über die normalen Werte des systolischen Blutdruckes variieren bei verschiedenen Verfassern und je nach den verschiedenen Apparaten, die zur Anwendung gekommen sind, ganz bedeutend. Mit dem Riva-Rocci-Recklinghausen Apparat beziffert HOLST im »Lärobok för intern medicin» die physiologischen Grenzwerte bei Erwachsenen auf 100 und 140 mm Hg., und TAVASTSTJERNA hat mit demselben Apparat gefunden, dass die Durchschnittswerte in den Altersgruppen 22—40 Jahre zwischen 116 und 122 mm variieren. Laut Angabe ist der Blutdruck bei Frauen etwas niedriger als bei Männern. Unter Anwendung desselben Verfahrens, das nachstehend bei der Blutdruckmessung bei meinen Tuberkulosefällen beschrieben wird, habe ich 6 gesunde Frauen im Alter von 23—36 Jahren untersucht und eine Durchschnittszahl von 111 mm Hg. für den systolischen und 73 mm für den diastolischen Druck gefunden.

Hinsichtlich der Lungentuberkulose sind sich alle Forscher darüber einig, dass sie oft von niedrigem Blutdruck begleitet ist. Von speziell französischen Verfassern ist betont worden, dass diese Blutdrucksenkung bei allen Fällen vorhanden ist und schon bei incipienten Formen auftritt. So sagt CAZES: «Un premier fait frappant c'est une diminution de la tension

chez tous les tuberculeux même dès le début.» PAPILLON geht noch weiter und meint durch den Nachweis niedrigen Blutdruckes neben schnellem Puls in gewissen Fällen schon vor dem Auftreten stethoskopischer Lungensymptome Lungentuberkulose diagnostizieren zu können. Auch REGNAULT ist derselben Meinung: »L'abaissement de la tension artérielle est un phénomène constant chez les tuberculeux — — —. C'est un phénomène précoce. — — — Il peut être d'une certaine valeur diagnostique en l'absence de tout phénomène pulmonaire.»

Das Vorkommen dieses Frühsymptomes wird indessen von späteren, besonders deutschen Forschern verneint, welche betonen, dass der niedrige Blutdruck erst später während der Krankheit auftritt.

HENSEN, der 100—160 mm Hg. (Riva-Roccis Apparat) als die physiologischen Grenzwerte des Blutdruckes angibt, fand in 12 frühen Fällen Werte zwischen 105 und 150 mm, also innerhalb normaler Grenzen, und nicht näher dem unteren Grenzwert als bei Gesunden. In 20 vorgeschrittenen Fällen fand er den Blutdruck etwas gesenkt, der Durchschnittswert war 115 mm, während er bei Gesunden in demselben Alter 128 mm war.

BURCKHARDT kommt (in einem Aufsatz des Jahres 1901) zu einem ähnlichen Resultat, nämlich dass der Blutdruck mit dem Fortschreiten der Lungentuberkulose sinkt. Im Stad. I weicht er jedoch nicht vom normalen ab, im Stad. II nur ganz unbedeutend, erst im Stad. III tritt eine dauernde Senkung ein. In sehr schweren Fällen findet er, dass der Druck unter die Grenze des normalen sinkt, welches Verhältnis auch NEU bei vorgeschrittenen Fällen vorherrschend findet.

Auch H. NAUMANN kann die Angaben der französischen Verfasser von einem beständig niedrigen Blutdruck bei Lungentuberkulose nicht bestätigen. Unter 100 fieberfreien Fällen in den verschiedenen Stadien der Krankheit mass er mit GÄRTNERS Tonometer in 69 Fällen hohen, in 13 Fällen normalen und in 18 Fällen subnormalen Blutdruck, wobei er den normalen Druck zwischen 115 und 130 mm beziffert. Die verschiedenen Druckwerte verteilten sich ziemlich gleichförmig auf die drei Stadien TURBANS. Auch GALECKI hat dieselbe gleichförmige Verteilung der verschiedenen Höbelagen auf alle Krankheitsstadien gefunden. Seine Werte weichen jedoch höchst bedeutend von denjenigen NAUMANNs ab, ungeachtet dass er

denselben Apparat angewendet und die Werte nach derselben Einteilung gruppiert hat wie dieser. Unter den 100 Fällen GALECKIS wurde in keinem Fall hoher, in 17 Fällen normaler und in 83 Fällen subnormaler Blutdruck beobachtet.

IGERSHEIMER hat ebenfalls keine Proportionalität zwischen den verschiedenen Stadien und der Grösse der Blutdruckwerte gefunden. Wenn er dahingegen sein Material in Gruppen nach dem Nutritionszustand einteilt, findet er bei wohlgenährten Patienten normale Werte, während die unterernährten fast durchweg einen gesenkten Blutdruck aufweisen.

In einem späteren Aufsatz berichtet auch BURCKHARDT seine früheren Resultate und betont nun, dass die Blutdrucksenkung nicht durch TURBANS Stadieneinteilung charakterisiert wird, sondern unmittelbar mit der Progression der Krankheit zusammenhängt.

STRANDGAARD, der Blutdruckuntersuchungen an einem Material von 622 Phthisikern vorgenommen hat, hebt gleichfalls die grosse individuelle Variation der Druckwerte innerhalb eines jeden Stadiums hervor, betont aber, dass der Blutdruck im grossen ganzen niedriger ist je weiter vorgeschritten und entwickelt die Krankheit ist. In Übereinstimmung mit IGER-SHEIMER findet auch STRANDGAARD, dass der Blutdruck höher ist je besser der Nutritionszustand ist.

Ebenso wie das Fortschreiten der Krankheit von einer Senkung des Blutdruckes begleitet ist, führt andererseits eine Verbesserung nach REGNAULT, JOHN u. A. eine Hebung desselben herbei. EMERSON sagt sogar, dass eine fortbestehende Hypotension niemals eine Besserung zu begleiten scheint. Auch GALECKI, der zwischen Heilerfolg und Veränderung des Blutdruckes keinen bestimmten Zusammenhang gefunden hat, betont doch, dass die Heilung in allen Stadien besser in Fällen mit höherem Blutdruck als bei niedrigerem fortschreitet und sagt, dass der Druck nach einer erfolgreichen Sanatorienkur steigt, wenn er bei Beginn der Kur niedrig war, während ein bei Beginn der Kur ziemlich hoher Blutdruck sich nicht verändert. Nach STRANDGAARD wird der Blutdruck während der Sanatorienkur durchschnittlich gesteigert, und die Steigerung geht dabei in der Regel Hand in Hand mit einer Verbesserung des Gesamtzustandes und Gewichtszunahme.

Der Blutdruck scheint demnach bei Lungentuberkulose eine gewisse Bedeutung zu haben für die Beurteilung der Art der

Fälle und gewährt nach NAUMANN als Komplement zu TURBANS Stadieneinteilung bessere prognostische Anhaltspunkte als das Stadienschema allein, das ja hauptsächlich die anatomische Ausbreitung des Lungenprozesses ins Auge fasst ohne Rücksicht auf das Terrain. So betont NAUMANN, dass bei Fällen mit ausgebreiteten Lungenveränderungen ein normaler Druckwert für eine günstigere Prognose sprechen muss als ein niedriger Blutdruck. Ebenso meint JOHN, dass ein niedriger Druck bei Fällen mit unbedeutenden physikalischen Lungenveränderungen auf einen bösartigen Krankheitsprozess deutet. Die Prognose kann nach EMERSON ebenso sicher auf Veränderungen im Blutdruck wie auf Schwankungen in Puls und Temperatur basiert werden. Dass ein niedriger Blutdruck jedoch nicht als ein absolut ungünstiges prognostisches Zeichen aufgefasst werden darf wird betont von SCHNITTER, der im Gegensatz zur deutschen Schule i. ü. gefunden hat, dass der Druck sich im Verlauf der Krankheit nicht nennenswert verändert. Er meint nämlich, dass der Blutdruck schon bei Beginn einer aktiven Tuberkulose eine Senkung erleidet, die später ziemlich unverändert bestehen bleibt, sei es dass die Krankheit tödlich verläuft oder gutartig ist und Heilungstendenz zeigt; erst nachdem der tuberkulöse Prozess abgekapselt ist und sich lange in einem sicher inaktiven Stadium befunden hat, soll der Druck in manchen Fällen wieder normale Werte erreichen. Auch aus SCHNITTERS Untersuchungen geht jedoch hervor, dass bösartige und progredierende Krankheitsformen eine besondere blutdrucksenkende Einwirkung ausüben, er sagt nämlich zusammenfassend von seinen Messungen: »Je schwerer die Tuberkulose, um so häufiger und stärker erfolgte also eine Druckabnahme«, und weiter »dass der Blutdruck bei den fiebernden Fällen dreimal häufiger stark abgesunken war, als bei den fieberfreien«.

Meine eigenen Blutdruckuntersuchungen haben Patienten mit Lungenveränderungen von der leichtesten bis zur schwersten Art umfasst. Das Material ist in Stadien nach TURBAN geordnet; aus dem dritten Stadium sind jedoch die hoffnungslosen Fälle, wo jede wesentlichere Besserung ausgeschlossen war, eliminiert und zu einem vierten Endstadium zusammengeführt worden. Die Diagnose wurde in frühen Fällen mit unsicheren physikalischen Lungenveränderungen und negativem Bazillenbefund durch Röntgen und probatorische Tuberkulininjektionen fest-

gestellt. Von der Untersuchung wurden alle Fälle mit Komplikationen, von denen anzunehmen ist dass sie den Blutdruck in irgend einer Richtung beeinflussen können, vor allem Herz-, Gefäß- und Nierenaffektionen, ausgeschlossen.

Die Druckmessungen wurden im Söderby Krankenhaus ausgeführt, das ca. 40 m über dem Meeresspiegel liegt. Das Material wurde von den Oberärzten des Krankenhauses Dr. A. GULLBRING und Dr. J. LEFFLER, denen ich hiermit meinen ergebenen Dank darbringe, bereitwillig zur Verfügung gestellt. Einige der Bestimmungen sind von der Med. Lic. VALBORG NAUCLÉR gemacht. Durch wiederholte vergleichende Untersuchungen haben wir uns davon überzeugt, dass wir dieselbe Technik angewendet und übereinstimmende Werte erhalten haben. Die Messungen sind stets mit dem Patienten in liegender Stellung nachm. 3—4 Uhr während der s. g. stillen Liegekur, die auf Söderby nachm. 12,45 Uhr beginnt, vorgenommen worden. Nach dem Mittagessen um 12 Uhr haben die betreffenden nichts mehr genossen. Die Bestimmungen wurden mit Riva-Rocci-Recklinghausens Apparat mit 13 cm breiter Manschette ausgeführt, die um die Mitte des rechten Oberarms angebracht war, der auf einer passenden Unterlage in gleicher Höhe mit dem Herzen ruhte. Sowohl der systolische als der diastolische Druck wurden nach KOROTKOVs Methode durch Auskultation der Art. brachialis in der Ellbogenbeuge unterhalb der komprimierenden Manschette bestimmt. Die Druckwerte wurden bei fallendem Druck beim ersten Einsetzen resp. Verschwinden der Töne abgelesen. In der Regel wurden die Auskultationswerte für den systolischen Druck durch Palpation des wieder hervortretenden Radialis pulses kontrolliert. Bei jeder Untersuchungsgelegenheit wurden 3—4 Bestimmungen ausgeführt, bis ziemlich konstante Werte gewonnen wurden. Die Bestimmungen wurden in dieser Weise 3—4 Tage nach einander oder bis übereinstimmende Werte für die einzelnen Tage gemessen waren wiederholt. Die im Folgenden angeführten Ziffern bilden die Durchschnittszahlen der so gefundenen Werte. Wenn, wie es sehr häufig, zumal bei nervösen Patienten und Kindern, eingetroffen ist, die Werte der ersten Tage bedeutend höher waren, sind diese ausgeschlossen und die Durchschnittszahl der mehr übereinstimmenden Werte der späteren Tage berechnet worden. Nach diesem Verfahren sind insgesamt 985 Bestimmungen an 109 Patienten im Alter von 16—51 Jahren

(65 Männern und 44 Frauen) und 90 Kindern im Alter von 6—15 Jahren (35 Knaben und 55 Mädchen) ausgeführt worden.

In wie hohem Grade allein der psychische Einfluss selbst unter gleichen äusseren Verhältnissen störend einwirkt, geht deutlich aus einem Vergleich der Blutdruckzahlen hervor, die während des ersten und letzten Untersuchungstages derselben ununterbrochenen Beobachtungsperiode, d. h. zu Zeitpunkten, wo die Patienten noch nicht an die Untersuchung gewöhnt waren, und nachdem sie sich an dieselbe gewöhnt hatten, gemessen sind. So hat bei meinen erwachsenen Patienten der systolische Druck am ersten Untersuchungstage in 50,4 % der Fälle den des letzten Tages überstiegen, in 30,3 % waren die Werte gleich gross und in 19,3 % ist der Blutdruck des letzten Tages höher gewesen. Bei den Kindern sind die entsprechenden Prozentzahlen resp. 63,3 %, 24,4 % und 12,2 % gewesen.

Da aus NEUS Untersuchungen hervorgeht, dass der Blutdruck von allen Stellungs- und Lagevariationen im Liegen am niedrigsten ist, glaube ich, dass die in oben beschriebener Weise gewonnenen Werte in jedem einzelnen Fall dem für den betreffenden Fall charakteristischen Blutdruckwert bei Ruhe während des Tages möglichst unbeeinflusst durch störende äusser-Momente, am besten entsprechen. Die angegebenen Werte müssen demnach jedenfalls dem unter den gegebenen Verhältnissen individuellen niedrigsten Wert entsprechen und sind demnach unter einander gut vergleichbar. Dass diese Ruhe-werte eine erstaunliche Konstanz haben, davon kann man sich leicht überzeugen, wenn man derartige methodische Bestimmungen längere Zeit hindurch fortsetzt. Nachstehende Blut-druckkurven für Patienten in verschiedenen Stadien illustrieren dies Verhältnis deutlich.

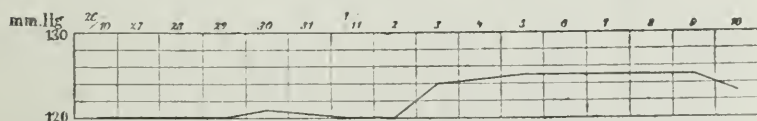


Fig. 1. 26-jährige Frau. Stad. I.

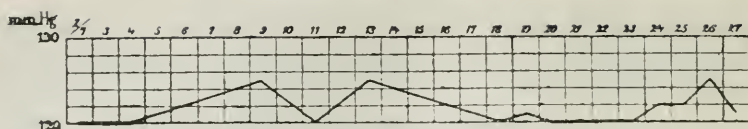


Fig. 2. 36-jährige Frau. Stad. II.

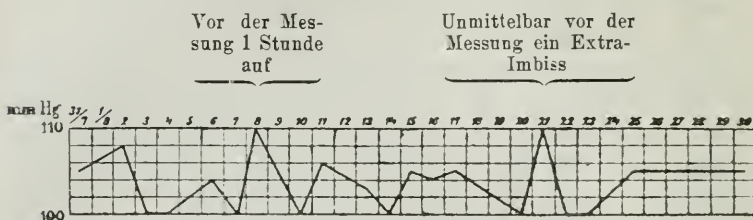


Fig. 3. 24-jähriger Mann, bettlägerig. Stad. III.

Die Durchschnittszahlen der in der vorstehend besprochenen Weise bei Erwachsenen gefundenen Blutdruckwerte ebenso wie der Pulsdrücke innerhalb jeden Stadiums ist aus Tab. I ersichtlich.

Tabelle I.

Stadium	Anzahl Fälle	Blutdr. in mm Hg.		Pulsdruck in mm
		Systol.	Diastol.	
I	25	112	67	45
II	25	109	66	43
III	34	106	65	41
Endstad.	25	97	57	40

Aus der Tabelle geht hervor dass die Durchschnittswerte für sowohl den systolischen als den diastolischen Blutdruck je nach der vermehrten Ausbreitung des Lungenprozesses eine fortlaufende Senkung erfahren haben. Zwischen den drei ersten Stadien mit ihren gutartigen oder noch nicht hoffnungslosen Fällen war diese Druckabnahme weniger ausgesprochen und vollkommen gleichförmig, bedeutend grösser war dagegen die Senkung sowohl des systolischen als des diastolischen Druckes zwischen dem Stad. III und dem Endstadium, welches letzteres nur hoffnungslose Fälle umfasste. Da die Senkung des diastolischen Druckes zwischen den einzelnen Stadien im allgemeinen weniger ausgesprochen war als die entsprechende systo-

lische Blutdruckverminderung, hat auch die Durchschnittszahl für den Pulsdruck, d. h. der Unterschied zwischen dem systolischen und dem diastolischen Druck, vom Stad. I bis zum Endstadium eine fortlaufende Abnahme aufzuweisen.

Auch wenn die Blutdruckwerte in den einzelnen Stadien in Gruppen für beide Geschlechter zusammengestellt wurden, habe ich für jedes derselben ein mit dem vorstehenden in allem wesentlichen gut übereinstimmendes Resultat erhalten.

Die individuelle Verteilung der systolischen Blutdruckwerte auf verschiedene Stadien ist in Tab. II aufgenommen.

Tabelle II.

Systol. Blutdr. in mm Hg.	Stad. I		Stad. II		Stad. III		Endstad.	
	Anzahl Fälle	%	Anzahl Fälle	%	Anzahl Fälle	%	Anzahl Fälle	%
125—130	1	4	2	8	—	—	—	—
120—124	2	8	2	8	1	2,9	—	—
115—119	7	28	5	20	3	8,8	—	—
110—114	8	32	3	12	8	23,5	1	4
105—109	2	8	3	12	7	20,6	1	4
100—104	3	12	7	28	11	32,4	8	32
95—99	1	4	2	8	3	8,8	7	28
90—94	1	4	1	4	1	2,9	5	20
85—89	—	—	—	—	—	—	2	8
80—84	—	—	—	—	—	—	1	4

Die Tabelle zeigt, dass trotz der Senkung, die der systolische Druck je nach der zunehmenden Ausbreitung und Malignität der Lungentuberkulose durchschnittlich erfahren hat, (siehe Tab. I) gleichwohl innerhalb eines jeden Stadiums Blutdruckwerte von sehr wechselnder Höhe vorhanden gewesen sind. Die drei höchsten Blutdruckzahlen (125—130 mm) wurden jedoch in den zwei ersten Stadien gemessen, während die drei niedrigsten Werte (80—89 mm) dem Endstadium angehörten, in welchem andererseits die zwei höchsten beobachteten Werte (105—110 mm) bedeutend hinter dem Maximalwert (120 mm) für Stad. III zurückgeblieben sind. Im grossen ganzen bemerkt man vom Stad. I bis zum Endstadium eine abnehmende Frequenz der höheren Blutdruckzahlen, gleichzeitig da-

mit dass die niedrigeren Werte in den Stadien, die einer vermehrten Ausbreitung und Malignität des Lungenprozesses entsprechen, immer gewöhnlicher werden. Dies tritt noch deutlicher hervor, wenn man wie in Tab. III, in ungefährer Übereinstimmung mit den zuvor zitierten Zahlen für die physiologischen Grenz- und Durchschnittswerte des Blutdrucks, die Fälle in drei grösseren Gruppen mit ordinärem (115—130 mm), niedrigem (100—114 mm) und subnormalem (80—99 mm) systolischem Blutdruck stadienweise zusammenführt.

Tabelle III.

Systol. Blutdr. in mm Hg.	Stad. I		Stad. II		Stad. III		Endstad.	
	Anzahl Fälle	%	Anzahl Fälle	%	Anzahl Fälle	%	Anzahl Fälle	%
115—130	10	40	9	36	4	11,8	—	—
100—114	13	52	13	52	26	76,5	10	40
80—99	2	8	3	12	4	11,8	15	60

Während die ordinären Blutdruckzahlen im Stad. I am gewöhnlichsten waren und darauf mit zunehmender anatomischer Ausbreitung und Malignität der Krankheit so schnell an Frequenz abnahmen, dass unter den hoffnungslosen Fällen des Endstadiums kein einziger diese Druckwerte erreicht hat, haben die subnormalen Blutdruckwerte im grossen gesehen ein gerade entgegengesetztes Verhalten gezeigt. Die niedrigen Blutdruckwerte sind in allen vier Stadien in grossem Umfang vorgekommen.

Obwohl unter meinen Patienten die niedrigen und subnormalen systolischen Blutdrucke zusammen in allen Stadien an Anzahl bedeutend überwiegend waren, und auch im Stad. I in nicht weniger als 60 % der Fälle vorgekommen sind, widerspricht doch die ziemlich hohe Frequenz von durchaus ordinären Blutdruckwerten im Stad. I und auch im Stad. II deutlich der von besonders französischen Verfassern aufgestellten Behauptung, dass ein niedriger Blutdruck schon bei beginnenden Fällen von Lungentuberkulose ein regelmässig vorkommendes Symptom ist. In Übereinstimmung mit den meisten deutschen Verfassern kann ich demnach diesem Symptom im allgemeinen keinen grösseren Wert beimessen beim Stellen einer

frühen Diagnose, selbst wenn dasselbe in gewissen Ausnahmefällen ein beitragendes diagnostisches Hilfsmittel dürfte bilden können. Die Durchschnittszahl für den systolischen Druck bei meinen Fällen im Stad. I hat sogar dieselbe Durchschnittszahl bei den wenigen gesunden Frauen, die ich untersucht habe, um 1 mm überstiegen.

Was vorstehend von der individuellen Verteilung eines verschieden hohem systolischen Druckes auf verschiedene Stadien hervorgehoben ist, habe ich *ceteris paribus* auch für die diastolischen Blutdrucke massgebend gefunden.

Meine Untersuchungen zeigen also einen deutlichen Zusammenhang zwischen einer vermehrten Ausbreitung und Malignität der Lungentuberkulose und einer grösseren Frequenz und immer mehr ausgesprochenen Senkung der niedrigen Blutdruckwerte. So waren niedrige oder subnormale Blutdrucke in den hoffnungslosen Fällen ein regelmässig wiederkehrendes Symptom, und der Grad der Senkung war hier viel mehr ausgesprochen als im Stad. III. Hieraus dürfte hervorgehen, dass die Malignität der Krankheit für das Auftreten der Druckabnahme von grösserer Bedeutung ist als die Grösse der anatomischen Ausbreitung des Lungenprozesses, denn in diesen beiden Gruppen von Fällen hat die Krankheit im allgemeinen nur in Bezug auf die Schwere der Veränderungen, aber nicht mit Rücksicht auf die Ausbreitung einen Unterschied gezeigt. Für dieses Verhältnis spricht auch ein Vergleich des systolischen Druckes bei den Fällen mit und ohne Kavernensymptome im Stad. III:

Bei 24 Fällen ohne Kavernensymptome ist der Druck im Mittel 107 mm.

Bei 10 Fällen mit Kavernensymptome ist der Druck im Mittel 105 mm.

Der enge Zusammenhang zwischen der grösseren Malignität der Krankheit und der Senkung des Blutdruckes tritt auch hervor, wenn man, wie BURCKHARDT, die Blutdrucke bei progredierenden und stationären Fällen mit einander vergleicht. In Tab. IV sind die Durchschnittswerte in verschiedenen Stadien für diese beiden Gruppen angegeben. Als progredierend sind teils die Fälle, die während der Observationszeit mit anhaltendem Fieber verlaufen sind, sei es dass dieses von physikalisch wahrnehmbaren Verschlimmerung des Lungenstatus begleitet war oder nicht, und teils solche Fälle bezeichnet, bei

welchen trotz eines afebrilen Temperaturverlaufes gleichwohl stethoskopisch eine Ausbreitung oder eine lokale Verschlimmerung des tuberkulösen Lungenprozesses nachgewiesen wurde.

Tabelle IV.

Stadium	Progression		Keine Progression	
	Anzahl Fälle	Systol. Blutdr. in mm Hg.	Anzahl Fälle	Systol. Blutdr. in mm Hg.
I	—	—	25	112
II	4	103	21	110
III	12	103	22	108
Endstad.	25	97	—	—

Wie ersichtlich sind die Blutdruckzahlen bei den progredierenden Fällen durchschnittlich bedeutend niedriger gewesen als bei den nicht progredierenden. Unter den progredierenden Fällen wiederum ist die Druckverminderung im Endstadium am grössten gewesen, wo der Fortschritt der Krankheit heftiger und der Gesamtzustand mehr beeinflusst war als in den übrigen Stadien.

In mehreren progredierenden Fällen habe ich die fortschreitende Senkung sowohl des systolischen als des diastolischen Druckes längere Zeit hindurch verfolgen können. Wie zu erwarten war, habe ich hierbei gefunden, dass die Blutdruckverminderung in der Regel um so rascher erfolgt ist je heftiger die Verschlimmerung war. Es ist mir auch so vorgekommen, als ob der Blutdruck unter i. ü. ziemlich vergleichbaren Krankheitsverläufen im allgemeinen schneller gesunken ist, wenn er sich noch innerhalb relativ hoher Werte befand, als wenn er auf einem niedrigeren Niveau lag. So habe ich zu wiederholten Malen selbst während langer Perioden von mit starkem Kräfteverfall fortschreitender Verschlimmerung des Lungenprozesses nur ganz unbedeutende oder gar keine Abnahme des Blutdruckes gefunden, wenn dieser schon zuvor sich subnormalen Werten genähert oder solche erreicht hatte. Doch habe ich auch in einigen wenigen Fällen mit relativ hohen Blutdrucken aber mit weniger heftiger Progression und mit beibehaltenem guten Gesamtzustand während einer Beobachtungszeit von mehreren

Monaten keine augenscheinliche Tensionsabnahme konstatieren können. Als Beispiele für die vorerwähnten Verhältnisse seien folgende drei Fälle angeführt.

1) Ein kräftiger 29-jähriger Mann, der früher drei Lungenblutungen gehabt hatte, bietet im Okt. 1917 eine anscheinend stillstehende Lungenphthisis im zweiten Stadium, nach dem linken oberen Lobus lokalisiert, dar. Blutdruck: systol. 127 mm, diastol. 78 mm. Nachdem er etwas später aus dem Krankenhause entlassen war, fühlte er sich vollkommen gesund und war wieder in seinem Beruf tätig, als er den $21/12$ 17 unvermutet eine grössere Lungenblutung bekam. Während der nächstfolgenden Zeit rapide Progression der Lungentuberkulose und schlechter Allgemeinzustand. Anfang März 1918 wieder fieberfrei, der Gesamtzustand verbessert, seine Phthisis nun im 3. Stadium den ganzen linken und den unteren vorderen Teil der rechten Lunge umfassend. Blutdruck: systol. 115 mm, diastol. 68 mm. Während der folgenden Monate immer noch guter Allgemeinzustand, physikalisch doch des weiteren einige unbedeutende Ausbreitung des Lungenprozesses. Mitte Mai 1918 Blutdruck: systol. 113 mm, diastol. 73 mm. — Da kein Grund vorliegt eine Änderung des Blutdruckes von Okt. bis zum 21. Dez. anzunehmen, ist demnach der relativ hohe Druck bei diesem Mann während $2\frac{1}{2}$ Monaten mit rapider Progression der systolische 12 mm und der diastolische 10 mm, gesunken; während einer ebenso langen Periode mit nur ganz unbedeutender Progression ist dagegen der systolische Druck nur 2 mm gesunken, während der diastolische Druck etwas gestiegen ist.

2) Bei einem 28-jährigen Mann, der $4\frac{1}{2}$ Jahre krank gewesen war, wurden Mitte Aug. 1917 stethoskopisch und röntgenologisch nachweisbare mittelschwere Veränderungen an der ganzen rechten Lunge konstatiert; die linke Lunge ohne nachweisbare Veränderungen. Die Temperatur nach wiederholten Fieberperioden im letzten Halbjahr wieder afebril. Der Gesamtzustand ziemlich gut. Er verweigert vorgeschlagene Pneumothoraxbehandlung. Blutdruck: systol. 102 mm, diastol. 62 mm. Der Zustand während der nächsten Zeit ziemlich unverändert, die Temperatur labil, im allgemeinen afebril. Mitte Nov. consonierende Rasseln auch an der linken Lungenspitze, die Infiltration an der rechten Lunge nach aufwärts vermehrt. Blutdruck: systol. 100 mm, diastol. 80 mm. Während der darauf folgenden Monate rapide Progression mit Fieber, Kavernenbildung am rechten oberen Lobus, fortschreitende Ausbreitung an der linken Lunge. Im Jan. 1918 Diazo pos. Anfang Mai Blutdruck: systol. 94 mm, diastol. 60 mm. Gestorben $23/5$ 1918 — Auch in diesem Fall, der schon bei Beginn der Beobachtungszeit niedrigen Blutdruck hatte und der sich damals in einem avanzierten aber nicht hoffnungslosen Stad. III befand, findet man während 3 Monaten mit weniger ausgesprochener Progression des Lungenprozesses eine ganz unbedeutende Abnahme des systolischen und des diastolischen Blut-

druckes; bei der heftigen Verschlimmerung während der letzten 5 Lebensmonate eine etwas grössere jedoch nicht frappierende Abnahme des systolischen Druckes, der diastolische Druck unverändert.

3) Ein 27-jähriger Mann, der ohne vorhergehende Krankheitsempfindung plötzlich $\frac{2}{11}$ 17 Hämoptyse bekam, zeigt bei der Aufnahme in das Krankenhaus einige Tage nachher eine stethoskopisch und röntgenologisch wahrnehmbare leichtere tuberkulöse Infiltration an den beiden oberen Loben. Das subjektive Befinden sehr gut, die Temperatur afebril. Blutdruck: systol. 115 mm, diastol. 77 mm. Der Lungenstatus während der folgenden 3 Monate unverändert, der Gesamtzustand gut. Mitte Febr. 1918 Blutdruck: systol. 115 mm, diastol. 80 mm. Februar—April Ausbreitung des Prozesses über die ganze Vorderseite der linken Lunge. Der Gesamtzustand jedoch noch wie vor unbeeinflusst und die Temperatur die ganze Zeit über vollkommen gleichmässig und afebril. Mitte April der Blutdruck: systol. 115 mm, diastol. 77 mm. — — In diesem Fall hat demnach der Blutdruck während $5\frac{1}{2}$ Monaten denselben relativ hohen konstanten Wert behalten, ungeachtet dass der Prozess während der letzten 2 Monate in Progression begriffen gewesen ist. Dieser Beständigkeit des Blutdruckes hat auch die ganze Zeit über ein erstaunlich gutes Allgemeinbefinden und eine afebrile Temperatur entsprochen, was alles auf eine grosse Widerstandsfähigkeit des Patienten deutet.

Ausser bei offenbar ungünstig verlaufenden Fällen sind sehr niedrige und sogar subnormale Blutdruckwerte in einer geringen Anzahl Fälle auch bei Patienten mit unbedeutend ausgebreiteten und anscheinend völlig stationären Lungenprozessen vorgekommen. Dass die Krankheit in diesen Fällen doch nicht so ganz harmlos gewesen ist, sondern einen mehr oder weniger tiefgehenden Einfluss auf den Organismus ausgeübt hat, scheint daraus hervorzugehen, dass es sich im allgemeinen um anämische Individuen von ausgeprägt asthenischem Typ, in ein paar Fällen auch mit infantiler Körperentwicklung gehandelt hat.

Der Umstand dass die Tensionsverminderung bei Lungentuberkulose bei bösartigen und vorgeschrittenen Fällen am stärksten hervortritt, bewirkt, dass der niedrige Blutdruck bei dieser Krankheit häufig als eine Kachexieerscheinung neben den übrigen Anzeichen von Reaktionslosigkeit bei einem hochgradig intoxikierten Organismus angesehen werden muss. Nach JOHN wird der Blutdruck selbst durch eine vorgeschrittene Lungentuberkulose nicht wesentlich herabgesetzt, sofern die Krankheit den Patienten nicht stark kachektisch gemacht hat, und MATTHES sagt, dass die Abnahme des arteriellen Druckes ungefähr gleichzeitig mit beginnender Kachexie eintritt.

Um eine nähere Auffassung von dem Verhältnis des Blutdruckes zu anderen Zeichen von Reaktionslosigkeit und Kachexie zu erhalten habe ich in den meisten Fällen vergleichshalber notiert, ob eine Gewichtsabnahme vorlag oder nicht, ob pathologisch gesteigerte idiomuskuläre Kontraktionen nachgewiesen waren, die Grösse der intrakutanen Tuberkulinreaktion und in den hoffnungslosen Fällen den Ausfall der Diazo-reaktion.

Unter Berücksichtigung der Relation des Blutdruckes zu der verschiedenen Reaktionsfähigkeit eines Organismus, wie sich diese bei verschiedenem Verhalten des Nutritionszustandes äussert, habe ich in Tab. V die Fälle je nachdem das Körpergewicht zugenommen, sich unverändert gehalten oder abgenommen hat in Gruppen eingeteilt. Um die Grenzen nicht zu eng zu ziehen ist das Gewicht, selbst wenn die Kranken bis zu 2 kg zugenommen hatten, als unverändert bezeichnet worden. Die Tabelle umfasst nur Fälle im Stad. I—III, die mindestens 2 Monate beobachtet worden sind.

Tabelle V.

Körpergewicht	Anzahl Fälle	Systol. Blutdr. in mm Hg.
zugenommen	53	109
unverändert	9	108
abgenommen	11	104

Von diesen 73 Fällen, die alle unter denselben äusseren Verhältnissen gelebt und dabei eine mit Rücksicht auf die Krisenzeit reichliche Kost erhalten haben, hat also der überwiegende Teil, 72,6 %, Gewichtszunahme gezeigt, in 12,3 % ist das Körpergewicht unverändert gewesen und in 15 % ist Gewichtsverlust vorgekommen. Aus der Tabelle geht hervor, dass die Blutdruckdurchschnittszahlen in dem Masse als die Fähigkeit des Organismus zu Gewichtszunahme nachliess, abgenommen haben. Während die Fälle mit verbessertem und unverändertem Nutritionszustand im Mittel einen Blutdruck gehabt haben, der innerhalb der oberen Hälfte der von mir als niedrig bezeichneten Werte lag, hat sich der Durchschnittswert für die mit Gewichtsverlust verlaufenden Fälle der unteren Grenze des

normalen genähert. Unter diesen 11 Fällen mit Gewichtsabnahme und niedrigem Durchschnittsdruck war die Krankheit in nicht weniger als 7 Fällen (63,6 %) im Fortschritt begriffen, während Progression bei den übrigen 62 Fällen ohne Substanzverlust und mit etwas höherem Blutdruck nur in ebenfalls 7 Fällen (11,3 %) beobachtet worden ist. Auch bei diesen 14 bösartigen Fällen hat der besseren Reaktionsfähigkeit ein höherer Mitteldruck entsprochen, indem die 7 Fälle ohne Gewichtsverlust durchschnittlich einen Druck von 105 mm gehabt haben, während die 7 Fälle mit Gewichtsverlust 101 mm als Durchschnittszahl hatten.

Dass die hoffnungslosen Fälle im Endstadium neben dem sehr niedrigen-subnormalen Blutdruck auch grösseren oder kleineren Gewichtsverlust gezeigt haben, versteht sich von selbst. Nur ein Patient hat eine ganz unbedeutende Gewichtszunahme (1,2 kg) gezeigt, und eben dieser hat auch den höchsten Blutdruck (110 mm) in dieser Gruppe gehabt.

Die idiomuskulären Kontraktionen, die fast immer physiologisch als eine unbedeutende, schnell verschwindende, unscharfe Erhöhung an der mechanisch gereizten Muskelpartie auftreten können, sind als pathologisch gesteigert bezeichnet worden, wenn ein schneller Griff über den *M. biceps* eine während mehrerer Sekunden fortbestehende, deutlich markierte Kontraktion hinterliess. Neben diesem primären Muskelwulst sind bei den schlechtesten Fällen häufig sekundäre von demselben nach den Endpunkten des Muskels verlaufende Kontraktionswellen vorgekommen, welche Sekundärwellen nach I. HOLMGREN ein untrügliches Zeichen von einer tiefgehenden toxischen Störung bilden.

Im Stad. I sind derartige pathologisch gesteigerte Kontraktionen in keinem Fall nachgewiesen worden. In Stad. II und III wurden pathologisch gesteigerte idiomuskuläre Kontraktionen

beobachtet bei 12 Fällen, deren Blutdruck durchschnittlich 102 mm war,

vermisst bei 43 Fällen, deren Blutdruck durchschnittlich 109 mm war.

Dass der Blutdruck bei den toxisch beeinflussten Fällen mit abnorm starken idiomuskulären Kontraktionen niedriger befunden wurde als bei den übrigen Fällen, stimmt ja mit dem Vorhergehenden vollkommen überein. Das Überhandnehmen

der Krankheit bei diesen Patienten geht des weiteren daraus hervor, dass 66,7% der Fälle eine progredierende Tuberkulose gehabt haben, während unter den Fällen, die keine pathologisch gesteigerte idiomuskuläre Kontraktionen dargeboten haben, dies in nur 16,3% der Fall gewesen ist. Eine nähere Prüfung der progredierenden Fälle der ersten Gruppe zeigt, dass 5 derselben ausserdem mit Gewichtsabnahme verlaufen sind, und dass diese im Durchschnitt einen systolischen Blutdruck von 100 mm hatten, wie auch dass 3 derselben die Fähigkeit zu Gewichtszunahme besaßen, und dass der entsprechende Blutdruckwert bei diesen 107 mm betrug. Demnach ist in diesen progredierenden und mehr oder weniger deutlich intoxikierten Fällen der Blutdruck im allgemeinen höher gewesen, so lange der Organismus noch Kraft zu Substanzvermehrung besaß als nachdem diese Fähigkeit verloren gegangen war. Mit anderen Worten, der Blutdruck dürfte in derartigen Fällen ein brauchbares Mass für den Grad der Kachexie abgeben können.

Wie zu erwarten war, haben die hoffnungslosen Fälle im Endstadium mit nur einer Ausnahme neben den hochgradig abgesunkenen Blutdrucken regelmässig pathologisch gesteigerte idiomuskuläre Kontraktionen dargeboten. Derselbe Ausnahmefall hat ausserdem, wie zuvor erwähnt, den höchsten innerhalb der Gruppe vorkommenden Blutdruck, 110 mm, und allein die Fähigkeit zu einer Gewichtsvermehrung gehabt. Wenn man bei diesem Fall mit Rücksicht auf den relativ hohen Blutdruck und das Nichtvorhandensein der in Rede stehenden Kachexiezeichen wagen konnte auf eine grössere Widerstandsfähigkeit gegen die Krankheit zu hoffen als bei den übrigen Fällen in derselben Gruppe, so hat sich dies durch den klinischen Verlauf bestätigt, indem die Krankheit während einer Beobachtungszeit von 8 Monaten einen günstigeren und mehr chronischen Verlauf genommen hat, als von Anfang erwartet wurde.

Die intrakutane Tuberkulinreaktion wurde an der Aussen- seite des Oberarmes mit 0,1 mgr Alt-Tuberkulin ausgeführt. Die Reaktion wurde nach 24 St. abgelesen, wobei der längste und der kürzeste Durchmesser notiert wurden. Die Grösse der Reaktion wurde mit der Summe dieser Durchmesser bezeichnet. Die Durchschnittszahlen dieser Reaktionen innerhalb der einzelnen Stadien und bei sämtlichen Patienten sind in Tab. VI je nach der Höhe des Blutdruckes in Gruppen eingereiht.

Tabelle VI.

Systol. Blutdr. in mm Hg.	Stad. I		Stad. II		Stad. III		Endstad.		Sämtl. Fälle	
	An- zahl Fälle	Kutan- reakt.	An- zahl Fälle	Kutan- reakt.	An- zahl Fälle	Kutan- reakt.	An- zahl Fälle	Kutan- reakt.	An- zahl Fälle	Kutan- reakt.
115—130	9	49,5 mm	8	46,2 mm	4	36 mm	—	—	21	47,7 mm
100—114	11	41,8 »	11	43,9 »	25	34,2 »	7	31 mm	54	37,3 »
80—99	2	20 »	3	46,7 »	4	27,2 »	10	18,6 »	19	25 »

Ein Blick auf die Tabelle zeigt, dass bei sämtlichen Fällen die Grösse der intrakutanen Tuberkulinreaktion im Durchschnitt abgenommen hat je nachdem die Fälle einen niedrigeren systolischen Blutdruck hatten. Mit Ausnahme von Stad. II, wo der Mittelwert der Reaktionen bei den 3 Fällen mit subnormalem Blutdruck infolge einer grossen Reaktion von 65 mm die durchschnittliche Grösse der Reaktionen bei den Gruppen mit höheren Blutdruckzahlen etwas überstiegen hat, ist dasselbe Verhältnis auch innerhalb der einzelnen Stadien vorherrschend gewesen. Ferner kann man ablesen, wie die Tuberkulinreaktionen auch bei denselben Höhelagen des Blutdruckes im allgemeinen ausserdem an Grösse abgenommen haben in dem Masse als der Lungenprozess an Ausbreitung und Malignität zugenommen hat.

Eine herabgesetzte Tuberkulinempfindlichkeit bei einer aktiven Tuberkulose deutet bekanntlich auf eine verminderte Abwehrfähigkeit des Organismus gegen die überhandnehmende Krankheit. In schweren Fällen kann es zuweilen zu vollständiger Unempfindlichkeit gegen Tuberkulin, »Tuberkulinkachexie«, gehen, was auch in einigen meiner hoffnungslosen Fälle der Fall war. Der Parallelismus, der bei meinen Fällen im ganzen genommen zwischen der Verminderung der intrakutanen Tuberkulinreaktion und der Senkung des Blutdruckes vorlag, ist demnach wiederum in voller Übereinstimmung mit dem, was zuvor von dem Verhältnis zwischen der Ahnahme des Blutdruckes und dem Auftreten gewisser Kachexiezeichen gesagt worden ist.

Was die schweren Fälle von Lungentuberkulose, welche positive Diazoreaktion haben, anbelangt, so kann man bei diesen, wie auch SCHNITTER hervorhebt, à priori eines sehr niedrigen

Blutdruckes gewiss sein. Doch habe ich im allgemeinen bei diesen Fällen keinen niedrigeren Blutdruck gefunden als bei den übrigen hochgradig kachektischen Fällen. So haben von meinen Patienten im Endstadium

15 Fälle positive Diazoreaktion mit einem mittleren Druck von 97 mm gehabt,

10 Fälle negative Diazoreaktion mit einem mittleren Druck von 96 mm gehabt.

Zwischen dem Vorkommen von hypotonen Blutdruckwerten und gewissen anderen Kachexieerscheinungen ist demnach bei Lungentuberkulose grosse Übereinstimmung vorhanden. Bei derartigen bösartigen Krankheitsfällen dürfte die Blutdruckbestimmung gewissermassen die übrigen Kachexiereaktionen komplettieren können und geeignet sein zu einer besseren Beurteilung des Zustandes beizutragen.

Dass die Hypotonie, als Kachexieerscheinung betrachtet, für Tuberkulose besonders charakteristisch ist, scheint daraus hervorzugehen, dass HENSEN bei 20 kachektischen Cancerpatienten keine auffallend niedrige Blutdrucke gefunden hat. Selbst wenn ich von seinen Fällen solche abzähle, wo es denkbar wäre dass der Blutdruck durch Arteriosklerose oder andere Komplikationen beeinflusst war, wird der Durchschnittswert bei 10 marantischen Cancerfällen 125 mm, während er, wie zuvor erwähnt wurde, bei 20 avancierten Phthisikern gefunden hat, dass der Blutdruck im Durchschnitt 115 mm war.

In Übereinstimmung mit den vorstehend angeführten Verfassern glaube ich schon auf Grund meiner bisher angeführten Resultate dem Blutdruck bei Lungentuberkulose eine gewisse prognostische Bedeutung beimessen zu können. Das gewöhnlichere Vorkommen höherer Blutdruckzahlen bei Fällen im früheren Stadium und die so gut wie regelmässig wiederkehrenden abgesunkenen Blutdrucke bei bösartigen und weit avancierten Fällen nebst der guten Übereinstimmung zwischen diesen hypotonen Drucken und dem Vorhandensein anderer prognostisch ungünstiger Zeichen zeigen deutlich dass dies der Fall ist. Der engere Zusammenhang zwischen ordinären, niedrigen und subnormalen³ Blutdrucken und Behandlungsergebnissen geht aus Tab. VII hervor.

Tabelle VII.

Behandlungsergebnis	Systol. Blutdruck in mm Hg.					
	115—130		100—114		80—99	
	Anzahl Fälle	%	Anzahl Fälle	%	Anzahl Fälle	%
Verbessert	20	86,9	40	64,5	4	16,7
Unverändert . . .	1	4,4	6	9,7	2	8,3
Verschlimmert . .	2	8,7	6	9,7	4	16,7
Gestorben	—	—	10	16,1	14	58,3

Die Tabelle zeigt, dass unter meinen erwachsenen 109 Fällen, die mit nur wenigen Ausnahmen während einer Zeit von mehreren Monaten im Krankenhause unter Beobachtung gewesen sind, die günstigen Behandlungsergebnisse gewöhnlicher gewesen sind je höher der Blutdruck war, während umgekehrt die absolut ungünstig verlaufenden Fälle mit der Abnahme des Blutdruckes an Frequenz zugenommen haben. Ebenso sind die während der Sanatorienkur unveränderten Fälle unter Fällen mit niedrigen und subnormalen Druckwerten gewöhnlicher gewesen als bei ordinären Blutdruckzahlen. Schon dieses kleine Material scheint demnach unzweifelhaft zu zeigen, dass man bei Lungentuberkulose berechtigt ist eine bessere Prognose zu erwarten, wenn der Blutdruck höher ist als bei niedrigerem Druck, welcher letzterer jedoch keineswegs einen günstigen Verlauf der Krankheit ausschliesst. Obwohl die gewöhnliche klinische Beobachtung für die Grundlage unserer Auffassung von dem einzelnen Fall natürlich von der grössten Bedeutung ist, kann der Tonometer uns sicherlich oftmals wertvolle komplettierende prognostische Aufschlüsse gewähren bei unseren Bemühungen den Charakter der Krankheit richtig zu beurteilen.

Von mehreren Verfassern ist darauf aufmerksam gemacht worden dass chronische Nephritis auch bei gleichzeitiger Tuberkulose von mehr oder weniger hochgradig gesteigertem Blutdruck begleitet ist. Was Fälle mit noch nicht allzu sehr beeinflusstem Allgemeinbefinden anbelangt, so kann auch ich bestätigen, dass dies der Fall ist. Bei heftigerer Verschlimmerung des Lungenprozesses mit zunehmender Toxicaemie ist

jedoch auch bei derartigen Patienten im kachektischen Stadium der starke blutdrucksenkende Einfluss der Tuberkulose zu verspüren. Hierfür können die folgenden zwei Fälle¹⁾ als Beispiele angeführt werden:

1) Ein 24-jähriger Mann, der bereits 1 Jahr manifeste Lungentuberkulose gehabt hat, zeigt im Febr. 1917 Veränderungen, welche nahezu beide Lungen in toto umfassen. Zu dieser Zeit zieht er sich ausserdem eine diffuse hämorrhagische Nephritis im Anschluss an eine eitrige Alveolarperiostitis zu. Das Allgemeinbefinden herabgesetzt. Während der folgenden Monate unter beständigem Fieber und fortschreitendem Kräfteverfall zunehmende Infiltration und Kavernenbildung in den Lungen, gleichzeitig damit dass Blut wenigstens in abnehmender Menge die ganze Zeit über im Harn nachgewiesen wird. Während der ganzen Beobachtungszeit keine nachweisbare Vergrösserung des Herzens. Gestorben $17/8$ 17. Der systolische Blutdruck während der Beobachtungszeit: d. $2/3$ 130 mm, d. $19/3$ 145 mm, d. $28/3$ 130 mm, d. $18/4$ 110 mm, d. $20/6$ 90 mm, welcher Wert alsdann während der letzten 2 Monate ziemlich unverändert beibehalten wurde. — — In diesem Fall, in welchem die komplizierende diffuse Glomerulonephritis auftrat, als der Patient sich bereits in einem beginnenden kachektischen Stadium befand, wo der Blutdruck aller Wahrscheinlichkeit nach schon bedeutend gesenkt war, bemerkte man demnach anfänglich eine vorübergehende Blutdrucksteigerung, die jedoch auf Grund der Reaktionslosigkeit des Patienten kaum hypertone Werte erreichte, sondern binnen kurzer Zeit wieder in eine fortschreitende Tensionsverminderung überging, gleichzeitig mit einem ununterbrochenen Progredieren des Lungenprozesses. In VOLHARDS und FAHR'S Monographie »Die Brightsche Nierenkrankheit« wird auch hervorgehoben, dass die Blutdrucksteigerung bei diffusen Glomerulonephritiden infolge von verhinderter universeller Gefässreaktion bei derartigen toxischen und septischen Schwächezuständen ausbleiben kann.

2) Ein 47 Jahre alter Mann, der seit 5 Jahren an Lungentuberkulose gelitten hatte, bekam am $23/11$ 17 eine grosse Hämoptyse, was sich einige Tage nachher nochmals wiederholte. Ungefähr gleichzeitig zunehmende Schwellung im ganzen Körper, was nach seiner eigenen Meinung durch die grossen Mengen Kochsalz, die er für die Blutungen hatte einnehmen müssen, verursacht war. Bei der Aufnahme in das Krankenhaus $29/12$ 17 tuberkulöse Veränderungen in der ganzen linken Lunge, die rechte Lunge ohne sichere Veränderungen. Keine augenscheinliche Vergrösserung des Herzens. Universelle Ödeme. Allgemeine Entkräftung. Das Sensorium abgestumpft. D. 3. u. $4/1$ 18 wiederholte eklamptiforme Anfälle. D. $15/1$ Rest-N 70 mgr. Die darauffolgende Zeit kräftige Diurese und successives Verschwinden der Ödeme. Der Albumingehalt zwischen $1/2$ —5% wechselnd. Das Sensorium die ganze Zeit über apatisch. Zuneh-

¹⁾ Nicht in den Tabellen aufgenommen.

mender urinöser Fötur ex ore. D. $\frac{5}{3}$ Rest-N 210 mgr. Bei beständig fortschreitender Entkräftung und steigendem Fieber greift der tuberkulöse Lungenprozess auch auf die rechte Lunge über. Gestorben $\frac{29}{3}$ 18. Der systolische Blutdruck während der Beobachtungszeit: d. $\frac{3}{1}$ 190 mm (vor dem urämischen Anfall), d. $\frac{4}{1}$ 188 mm, $\frac{31}{1}$ 165 mm, $\frac{9}{3}$ 124 mm. Spätere Messungen leider nicht ausgeführt. — — Während der Blutdruck bei unkomplizierten Hochdrucknephriten noch bis zu der Zeit zunächst vor dem Tode hohe Werte beibehält, hat er in diesem Fall, der durch eine heftig progredierende Lungentuberkulose kompliziert war, eine während längerer Zeit ununterbrochen fortschreitende Senkung gezeigt.

In der Literatur habe ich keine frühere Angaben über das Verhalten des Blutdrucks bei tuberkulösen Kindern vorgefunden. Meine Druckmessungen sind daher auch auf eine Anzahl Kinder im Alter von 6—15 Jahren mit unkomplizierter Lungen- und Hilusdrüsentuberkulose in verschiedenen Stadien ausgedehnt worden.

Im Kindesalter erfährt der Blutdruck physiologisch eine successive Steigerung bis ungefähr zum 15. Lebensjahr. TAVASTSTJERNA hat gefunden dass der Durchschnittswert für den systolischen Druck in diesem Alter 114 mm Hg. ist. Nach BUGGE haben Mädchen bis zum Alter von 11 Jahren etwas höhere Durchschnittswerte als Knaben, aber von 12 Jahren an haben diese einen etwas höheren Blutdruck. Die zitierten Verfasser, welche beide Riva-Rocci-Recklinghausens Apparat angewendet haben, betonen übereinstimmend, dass innerhalb jeder Altersklasse grosse Differenzen von bis zu 50 mm Hg. zwischen dem niedrigsten und dem höchsten Druck angetroffen werden.

Meine Durchschnittszahlen für den systolischen und den diastolischen Blutdruck in jeder Altersklasse sind in Tab. VIII zu finden.

Die Tabelle zeigt, dass die Durchschnittszahlen für den systolischen Druck im ganzen genommen eine fortlaufende aber unregelmässige Steigerung je nach dem steigenden Alter erfahren haben. Auch der diastolische Druck hat bis zum 13. Lebensjahr successive zugenommen, worauf er wieder abgenommen hat.

Bei näherer Prüfung der einzelnen Altersgruppen habe ich bedeutende Variationen der individuellen Druckwerte gefunden. In keiner Gruppe hat jedoch die Differenz zwischen dem höchsten und dem niedrigsten systolischen und diastolischen Druck resp. 35 und 42 mm überschritten. Die Durchschnittszahlen

Tabelle VIII.

Alter	Anzahl Fälle	Blutdr. in mm Hg.	
		Systol.	Diastol.
6 Jahre	7	84	36
7 »	10	83	49
8 »	7	88	49
9 »	8	87	53
10 »	14	95	57
11 »	11	91	60
12 »	8	98	61
13 »	11	92	58
14 »	8	93	55
15 »	6	96	54

für Knaben und Mädchen haben durchweg gute Übereinstimmung gezeigt.

Die grössten Unterbrechungen in der Zunahme der systolischen Blutdruckkurve wurden im allgemeinen in Jahresklassen mit einer grösseren Anzahl schlechter Fälle mit niedrigen Blutdrucken vorgefunden. In diesen Gruppen hat demnach die Lungentuberkulose augenscheinlich einen besonders depressiven Einfluss auf den Blutdruck ausgeübt. Bei einem grösseren und mehr gleichförmig auf die verschiedenen Altersklassen verteilten Material würde diese Unregelmässigkeit der Blutdruckkurve ganz sicherlich wegfallen.

Auch abgesehen von dieser in gewissen Altersgruppen besonders ausgesprochenen Tensionsverminderung untersteigen meine Durchschnittszahlen für den systolischen Druck in sämtlichen Altersgruppen von tuberkulösen Kindern die von TAVASTJERNA, KAUPÉ und BUGGE mit demselben Blutdruckapparat gefundenen entsprechenden Ziffern bei gesunden Kindern. Siehe den graphischen Vergleich in Fig 4.

Ohne Zweifel ist die zum Teil recht grosse Differenz zwischen meinen und den Durchschnittsziffern der zitierten Verfasser, in Übereinstimmung mit was bei Erwachsenen der Fall ist, ein Ausdruck für den blutdrucksenkenden Einfluss der Lungentuberkulose. Doch ist zu bemerken, dass meine Messungen unter ruhigeren und gleichartigeren Verhältnissen vor-

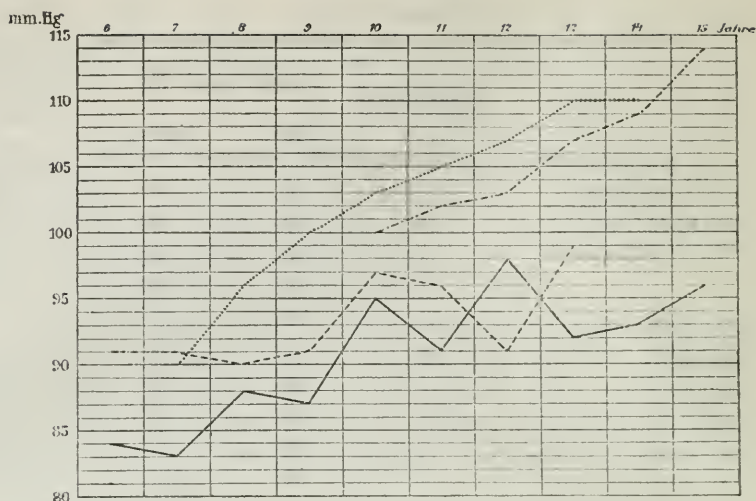


Fig. 4.

BUGGE (♀)
 TAVASTSTJERNA - . - . . (♂ und ♀)
 KAUPÉ - - - - - (♂ und ♀)
 Verf ————— (♂ und ♀)

genommen sind, als diejenigen der vorgenannten Verfasser (TAVASTSTJERNAS und BUGGES Messungen sind im Sitzen ausgeführt worden; KAUPÉ arbeitete grösstenteils mit Material aus seiner Privatpraxis) und dass meine niedrigeren Werte demnach wahrscheinlich auch zum Teil dadurch erklärt werden können.

Die Ursache des niedrigen Blutdruckes bei Lungentuberkulose ist wahrscheinlich nicht einheitlich. Da nachgewiesen ist dass auch tuberkulöse Prozesse mit anderer Lokalisation als in den Lungen dieselbe deprimierende Einwirkung auf den Blutdruck haben, ist es klar, dass es nicht die Lokalisation des tuberkulösen Prozesses sondern die Specificität der Krankheit ist, welche in erster Linie die Blutdrucksenkung bedingt. Da der Blutdruck bekanntlich vor allem von der Arbeit des Herzens und dem Widerstand in den Gefässen abhängig ist, muss man annehmen, dass die Tuberkelbazillen resp. ihre Toxine einen direkt hypotonisierenden Einfluss auf den Herz-Gefässapparat ausüben.

In der Tat sind auch eine Reihe Beobachtungen über den blutdrucksenkenden Einfluss des Tuberkulins gemacht worden. So ist es BOUCHARD gelungen im Tuberkulin einen Stoff nachzuweisen, der während mehrerer Tage eine ausgesprochene Dilatation der Retinalgefäße des Kaninchens verursacht, und CORNET und JOHN sprechen gleichfalls den Toxinen der Tuberkelbazillen vasodilatatorische Eigenschaften zu. EMERSON hat in einer Serie von Tierversuchen verschiedene Tuberkelbazillensubstanzen probiert und dabei gefunden, dass intravenöse Applikation regelmässig eine Vasodilatation mit allgemeiner Blutdrucksenkung hervorrief, während lokale Perfusion von Herz und peripheren Gefässen keinen Effekt gezeigt hat. Er schliesst hieraus, dass die Ursache des niedrigen Blutdruckes bei Tuberkulose wahrscheinlich in erster Linie eine Toxinwirkung auf das vasomotorische Zentrum in der Medulla ist, die sich als Gefässparese oder aktive Gefässdilatation äussert.

GEISBÖCK hat nach zu diagnostischem Zweck vorgenommenen Tuberkulininjektionen in allen Fällen eine mehrere Tage fortbestehende Senkung des arteriellen Druckes konstatieren können. Selbst bei stattfindender Tuberkulinkur hat LÉVY gefunden, dass sowohl der systolische als der diastolische Blutdruck beständig gesenkt ist und erst nach 2—3 Wochen nach Beendigung der Behandlung auf den gewöhnlichen Wert zurückgeht. Nach REZNÍČEK ist dagegen die Blutdrucksenkung nach Tuberkulininjektionen rasch vorübergehend und betrifft nur den systolischen Druck, während der diastolische Druck eine kurz andauernde Steigerung erfährt; das Tuberkulin sollte demnach eine Verminderung des Pulsdruckes herbeiführen. Die veränderten Druckverhältnisse entstehen nach REZNÍČEK'S Meinung dadurch, dass das Tuberkulin einen lähmenden Einfluss auf den Nervus splanchnicus ausübt, was eine vorübergehende Blutüberfüllung nach den Gefässen des Splanchnicusgebietes zur Folge hat. Auch WEIHRAUCH, der gefunden hat, dass der systolische Blutdruck sowohl nach einzelnen Tuberkulininjektionen als auch nach Tuberkulinkuren während längerer Zeit ungefähr ebenso oft sinkt wie steigt, und der demnach dem Tuberkulin keinen wesentlichen Einfluss auf den Blutdruck beimisst, konstatiert doch, dass der Totalwert der Senkungen die Totalziffer der Steigerungen übersteigt, so dass der Durchschnittswert seiner Bestimmungen eine Senkung ergibt.

Ich selbst habe in einigen Fällen den Blutdruck nach pro-

batorischen Tuberkulininjektionen beobachtet ohne eine augenscheinliche Abweichung nach aufwärts oder abwärts über die Grenzen der Versuchsfehler hinaus konstatieren zu können. Dagegen habe ich bei zwei Patienten mit stationärer Lungentuberkulose bei stattfindender Behandlung mit Tuberkelbazillenemulsionsinjektionen eine Senkung des systolischen Blutdruckes von resp. 107 und 106 mm auf 95 und 100 mm beobachtet; der diastolische Druck sank gleichzeitig von resp. 74 und 71 mm auf 65 und 58 mm. Ein dritter Patient zeigte bei einer ähnlichen Behandlungskur keine augenscheinliche Veränderung des Blutdruckes.

Wie ersichtlich hat man in den Angaben von den blutdrucksenkenden Eigenschaften des Tuberkulins die beste Stütze dafür gefunden, dass der niedrige Blutdruck bei Tuberkulose ursprünglich durch die spezifische Intoxikation verursacht wird. Der nähere Vorgang hierbei ist am leichtesten durch die Annahme einer direkt hypotonisierenden Toxineinwirkung auf das vasomotorische Zentrum in der Oblongata und vielleicht auch auf die Herz- und Gefässnerven zu erklären. Dass die beständige Intoxikation ausserdem in bösartigen Fällen von Lungentuberkulose schliesslich pathologisch-anatomisch leicht wahrnehmbare atrophische und degenerative Veränderungen der Herzmuskulatur hervorruft, ist seit langem wohlbekannt, und ohne Zweifel sind auch die niedrigen oder subnormalen Blutdruckwerte, die so regelmässig bei weit vorgeschrittenen und hoffnungslosen Fällen gefunden werden, ein Ausdruck auch für die abnehmende Kraft bei einem derartigen toxisch alterierten Herzen.

In denjenigen meiner Fälle, die ad mortem gegangen sind, habe ich auch bei der Sektion so gut wie regelmässig ein schlaffes und atrophisches Herz mit mehr oder weniger deutlich hervortretenden degenerativen Veränderungen konstatieren können. Die Herzgewichte und die entsprechenden Blutdruckwerte sind in Tabelle IX zusammengestellt.

Taebllle IX.

Nr.	Geschlecht	Alter in Jahren	Systol. Blutdr. in mm Hg.	Gewicht des Herzens in gr	Die Zeit zwischen der Blutdruckbestimmung u. mors
1	♂	30	83	325	8 Wochen
2	♀	24	85	172	10 „
3	♂	28	85	232	9 „
4	♂	16	90	185	7 „
5	♀	21	90	220	21 „
6	♂	17	90	220	3 „
7	♂	17	93	155	4 „
8	♂	19	93	265	11 „
9	♂	23	95	210	7 „
10	♀	31	95	160	8 „
11	♂	16	98	160	21 „
12	♂	30	100	210	21 „
13	♀	28	100	240	30 „
14	♂	21	100	235	1 ¹ / ₂ „
15	♀	25	100	295	14 „
16	♀	32	103	240	40 „
17	♂	32	104	225	12 „
18	♂	26	105	290	35 „
19	♂	40	109	355	2 Tage

Nur in den Fällen 1, 15 und 19 übersteigt das Gewicht des Herzens die als normal angegebenen Durchschnittsgewichte, resp. 300 gr bei Männern und 250 gr bei Frauen. In allen übrigen Fällen bleibt das Gewicht des Herzens hinter diesen Normalwerten zurück. Selbst wenn diese niedrigen Herzgewichte zum Teil von einer primären Herzhypoplasie herrühren können, die von manchen Verfassern für ein prädisponierendes Moment für die Entstehung der Lungentuberkulose gehalten worden sind, muss ich sie doch mit Rücksicht auf das pathologisch-anatomische Bild vor allem als durch zur Tuberkulose sekundäre atrophisch degenerative Prozesse verursacht ansehen.

Wie ich zuvor hervorgehoben habe, sinkt der Blutdruck bei Lungentuberkulose sehr langsam, nachdem er sich, wie in den hier besprochenen Fällen, bereits subnormalen Werten genähert oder solche erreicht hat. Ungeachtet dass die angegebenen

Blutdrucke verschieden lange Zeit vor dem Tode gemessen und die einzelnen Fälle demnach in Bezug auf die Relation zwischen der Höhe des Blutdruckes und dem Gewicht des Herzens nicht völlig mit einander vergleichbar sind, glaube ich mit Rücksicht auf das vorerwähnte Verhältnis wagen zu können aus der Tabelle einen gewissen Zusammenhang zwischen der Grösse des Blutdrucks und dem Gewicht des Herzens abzulesen, welches letzteres im vorliegenden Fall gewissermassen auch als ein Ausdruck für den Grad der atrophisch-degenerativen Veränderungen angesehen werden kann.

Aus der Tabelle geht freilich kein durchgängiger Parallelismus zwischen den Blutdruckzahlen und den entsprechenden Herzgewichten hervor, aber es ist doch bemerkenswert, dass die niedrigsten Herzgewichte regelmässig bei Fällen mit subnormalem Blutdruck angetroffen worden sind. So hat bei sämtlichen 8 Fällen, die einen Blutdruck von 100 mm Hg. und darüber hatten, keiner ein niedrigeres Herzgewicht als 210 gr gehabt, während von 11 Fällen, bei welchen der Druck 100 mm Hg unterstiegen hat, das Gewicht des Herzens in 5 Fällen weniger als 200 gr betragen hat. Von diesen letzteren sind jedoch die Fälle 4 und 7 in so jungem Alter gestorben, dass ihre doch offenbar degenerierten Herzen selbst unter physiologischen Verhältnissen kaum die angegebenen Normalwerte hätten erreichen können.

Bei einer grösseren Anzahl Fälle würde wahrscheinlich bei Lungentuberkulose der Zusammenhang zwischen atrophisch-degenerativen Zuständen des Herzens und niedrigen Blutdrucken mit voller Deutlichkeit hervorgehen, ebenso wie sich aus O. SCHEELS Untersuchungen gezeigt hat, dass bei normalen Herzen und Nieren in Gruppen von Fällen eine recht regelmässige Proportion zwischen dem Blutdruck und dem Gewicht des Herzens vorhanden ist.

Es wäre in den einzelnen Krankheitsfällen von grossem Interesse eine Auffassung davon zu haben, ob ein niedriger Blutdruck hauptsächlich durch die primäre tuberkulöse Allgemeinintoxikation als solche hervorgerufen ist, oder ob und in welchem Grade er ausserdem von einer sekundär dadurch entstandenen organischen Herzschwäche abhängig ist. Diese Frage dürfte doch noch nicht befriedigend beantwortet werden können, obschon man ursprünglich in Übereinstimmung mit STRASBURGER der Meinung war schon durch das gegenseitige Ver-

hältnis zwischen dem systolischen und dem diastolischen Blutdruck Kenntnis von der Arbeit und dem Schlagvolumen des Herzens erhalten zu können. Die normale Differenz zwischen diesen Druckwerten, der s. g. Pulsdruck, ist von STRASBURGER im allgemeinen auf 30 mm beziffert worden, und ungefähr denselben Unterschied hat LÉVY auch bei Lungentuberkulosepatienten in verschiedenen Stadien gefunden, woraus er schliesst, »dass das Herz eine annähernd normale Arbeit leistet«, REZNICEK und SCHNITTER haben doch bei Lungentuberkulose eine bedeutend grössere Pulsamplitude gemessen; der erstere findet dass der Pulsdruck durchschnittlich 60 mm bei Männern und 55 mm bei Frauen ist, der letztere gibt als Durchschnittswert für 100 Patienten einen Pulsdruck von 43 mm an. Bei meinen erwachsenen Patienten haben die Durchschnittszahlen für den Pulsdruck in den verschiedenen Stadien zwischen 45 und 40 mm variiert, und, wie bei Tab. I hervorgehoben wurde, im Durchschnitt eine unbedeutende Senkung vom Stad. I bis zum Endstadium erfahren. Eine wirkliche Kenntnis von der Arbeit und der Funktionsfähigkeit des Herzens dürfte indessen auf der Basis dieser Blutdruckwerte nicht zu erhalten sein, da von verschiedenen Seiten nachgewiesen worden ist, dass der Pulsdruck ausser vom Schlagvolumen des Herzens auch von Kontraktionszustand, Tonus und Füllungsgrad der Arterien abhängig ist, welche Faktoren indessen nicht konstant sind, sondern schon unter physiologischen Verhältnissen in unberechenbarer Weise variieren.

Von grossem Interesse ist die Frage von dem gegenseitigen Verhältnis des Blutdruckes und der Lungenblutungen. Dass ein durch Tuberkulose arrodiertes Lungengefäss bei höherem Druck im kleinen Kreislauf leichter zerreisst als bei niedrigerem Druck scheint selbstverständlich. Darum pflegt man seit langem bei Lungenblutungen sowohl zu prophylaktischem als therapeutischem Zweck Massnahmen zu treffen, welche bezwecken einer Blutdrucksteigerung in der Arteria pulmonalis vorzubeugen resp. senkend auf den Druck einwirken. Man verordnet vollkommene Ruhe, reizlose Nahrung, Narcotica etc. Bekanntlich führen diese Massnahmen ersichtlich oft die beabsichtigte Wirkung herbei, und man könnte demnach ex juvantibus behaupten dass der Angriffspunkt — der hohe resp. gesteigerte Blutdruck — richtig gewählt war. Neuerdings ist indessen diese »Immobilisationstherapie« von insonderheit

S. BANG kritisiert worden, der statt dessen eine freiere Behandlung bei Hämoptyse befürwortet. In Anlehnung an zahlreiche aus der Literatur zitierte Tierversuche bemerkt er: »es liegt kein Grund vor zu glauben, dass Körperbewegungen durch erhöhten Pulmonaldruck eine Lungenblutung fördern können«, eine Behauptung, die auch durch seine Untersuchungen an einem Material von 354 äusserst genau beobachteten Fällen mit Hämoptyse bestätigt zu werden scheint.

Wenn demnach die Befürchtung dass selbst unbedeutende Körperbewegungen durch eine momentane Erhöhung des Pulmonaldruckes Lungenblutung würden hervorrufen können, übertrieben war, so scheint gleichwohl das Resultat mehrerer der Untersuchungen, die früher auf diesem Gebiet gemacht worden sind, auf eine gewisse Koinzidenz zwischen hohen Blutdruckwerten im grossen Kreislauf und Neigung zu Hämoptyse zu deuten.

NAUMANN, der zuerst diese Frage an einem Material von 100 Lungentuberkulosepatienten studiert hat, fand dass von 51 Fällen, welche Hämoptyse gehabt hatten, 44 Fälle = 86,2 % hohen Blutdruck (= über 130 mm Hg.; Gärtners Tonometer) hatten. Von den 49 Fällen, welche keine Lungenblutung gehabt hatten, hatten nur 25 Fälle = 51 % hohen Blutdruck. NAUMANN kommt zu dem Resultat, »die meisten Hämoptysen entfallen auf die Initialfälle mit hohem Blutdruck«. Ob der hohe Blutdruck als ätiologisches Moment für die Entstehung der Lungenblutung anzusehen ist, lässt er jedoch unentschieden. Hierüber äussert sich GALECKI mehr positiv, nachdem er gleichfalls gefunden, dass die Hämoptyse bei Patienten mit hohem Blutdruck am gewöhnlichsten ist; er sagt: »der höhere Blutdruck scheint also bei den Lungenblutungen ein begünstigender Faktor zu sein«. Mit noch grösserer Bestimmtheit äussert sich BARBARY, welcher behauptet, dass die Hämoptyse durch eine beständige oder transitorische Hypertension verursacht wird, gegen welche die präventiven therapeutischen Massnahmen demnach gerichtet werden müssen.

Auch WILH. MÜLLER behauptet während der Zeit zunächst vor dem Eintreten einer Hämoptyse regelmässig eine langsame Steigerung des Blutdruckes bis auf 10—20 mm über dem gewöhnlichen Wert beobachtet zu haben. Durch den Nachweis dieser Drucksteigerung mittels systematisch fortgesetzter Blutdruckmessungen glaubt er eine Methode ausfindig gemacht zu

haben, welche die Voraussage und die Vorbeugung von Hämoptyse ermöglicht. Bei beginnender Steigerung des Blutdruckes leitet er nämlich ein blutdrucksenkendes Regime ein bis der Druck auf den für den Patienten normalen Wert zurückgegangen ist. Er behauptet auf diese Weise in 98 % seiner Fälle einer Hämoptyse vorgebeugt zu haben.

Bei EMERSON findet sich bezüglich dieser Frage folgende Äusserung: »Occasionally the period just preceding an hemoptysis or during an hemoptysis may show hypertension in a patient whose usual condition is that of hypotension.»

Zu einem ganz abweichenden Resultat kommt SCHNITTER, der bei der Bearbeitung seines Materials alle anamnestischen Angaben ausgeschlossen und nur 19 sicher beobachtete Fälle mit Hämoptyse mitgenommen hat. Bei Anwendung des Riva-Rocci-Recklinghausen Apparats fand er, dass unter diesen 8 hochgradig (unter 100 mm) und 10 mässig gesenkten Blutdruck (100—115 mm) hatten; nur einer hatte hohen Druck (über 130 mm). In keinem Fall war der Druck normal (115—130 mm). »Das dürfte«, sagt er, »mit Sicherheit erkennen lassen, dass hoher Blutdruck kein entscheidender Faktor für die Blutung sein kann. Nach meinen Beobachtungen aber auch nicht mal ein begünstigender«.

Auch JACQUEROD hat bei Blutern vorzugsweise niedrige Blutdruckwerte beobachtet.

Bei meinen erwachsenen Patienten habe ich durch direkte Beobachtungen und durch eine genaue Anamnese festzustellen gesucht, ob Lungenblutung vorgekommen ist oder nicht. Auch ist notiert worden, ob die Blutung messbar gewesen, oder ob sie nur als Blutbeimengung im Sputum aufgetreten ist. Die Frequenz von »ordinären, niedrigen und subnormalen« Blutdrucken bei Blutern und nicht Blutern in verschiedenen Stadien geht aus Tab. X hervor, in welcher unter den Blutern nur die Fälle mitgerechnet sind, die eine messbare Hämoptyse gehabt hatten.

Aus der Tabelle geht hervor, dass die höchsten vorkommenden Blutdruckzahlen in allen Stadien bei Fällen, welche eine messbare Hämoptyse gehabt hatten, gewöhnlicher gewesen sind als bei nicht Blutern. Die Verteilung der übrigen Blutdruckwerte hat dagegen in den verschiedenen Stadien kein regelmässiges Verhältnis zwischen Blutern und nicht Blutern gezeigt.

Was die Fälle, welche nur blutuntermischten Auswurf ge-

Tabelle X.

	Systol. Blutdr. in mm Hg.	Stad. I		Stad. II		Stad. III		Endstad.	
		Anzahl Fälle	%	Anzahl Fälle	%	Anzahl Fälle	%	Anzahl Fälle	%
Bluter	115—130	4	44,4	5	62,5	3	18,7	—	—
	100—114	5	55,5	1	12,5	10	62,5	6	60
	80—99	—	—	2	25	3	18,7	4	40
Nicht Bluter	115—130	4	36,3	3	21,4	1	10	—	—
	100—114	5	45,4	10	71,4	8	80	3	30
	80—99	2	18,1	1	7,1	1	10	7	70

habt haben, anbelangt, so hat ein ähnlicher Vergleich gezeigt, dass die höchsten Blutdruckzahlen auch unter diesen in allen Stadien weniger oft vorgekommen sind als bei den Fällen mit grösseren Blutungen. Andererseits sind bei diesen minimalen Blutungen die höchsten Druckwerte in Stad. I und II gewöhnlicher gewesen als bei nicht Blutern, im Stad. III und bei den hoffnungslosen Fällen sind dagegen bei nicht Blutern die höheren Werte etwas gewöhnlicher gewesen.

In Tab. XI sind ohne Rücksicht auf die Stadien Fälle mit messbaren und streifenförmigen Blutungen nebst nicht Blutern bei Gruppen von Fällen mit verschieden hohem Blutdruck aufgenommen.

Tabelle XI.

Systol. Blutdr. in mm Hg.	Messbare Hämoptyse		Blutgestreifte Sputa		Nicht Bluter	
	Anzahl Fälle	%	Anzahl Fälle	%	Anzahl Fälle	%
120—130	6	75	1	12,5	1	12,5
115—119	6	40	2	13,3	7	46,7
110—114	7	35	5	25	8	40
105—109	4	30,8	2	15,4	7	53,8
100—104	11	37,9	7	24,1	11	37,9
80—99	9	37,5	4	16,7	11	45,8

Die Tabelle zeigt, dass unter den Fällen, die einen Blutdruck von 105 mm und darüber hatten, die grösseren Blutungen

in demselben Masse gewöhnlicher waren, als der Blutdruck höher gewesen ist; unter den Fällen, deren Blutdruck 105 mm unterstiegen hat, ist wiederum die Frequenz messbarer Lungenblutungen etwas grösser gewesen als in den beiden nächstvorhergehenden Gruppen mit höherem Blutdruck aber nicht so gross wie bei den zwei Gruppen, welche die Fälle mit den höchsten Blutdruckzahlen umfassen. Die streifenförmigen Blutungen haben in den ersten drei Gruppen mit höheren Blutdruckzahlen ein den grösseren Hämoptysen gerade entgegengesetztes Verhältnis gezeigt, indem sie weniger oft vorgekommen sind je höher der Blutdruck war; in den übrigen drei Gruppen mit niedrigeren Blutdruckzahlen ist die Frequenz der minimalen Blutungen grösser gewesen als in den zwei Gruppen mit den höchsten Druckzahlen, demnach wiederum im Gegensatz zu dem was bei grösseren Blutungen der Fall war.

Wie ich zuvor hervorgehoben habe, hat die Frequenz der höheren Blutdruckzahlen in meinem Material vom Stad. I bis zum Endstadium abgenommen. So ist innerhalb der in Tab. XI angegebenen Blutdruckgruppen die Verteilung zwischen früheren und vorgeschrittenen Stadien folgende gewesen: Von den 23 Fällen in den ersten zwei Gruppen mit ordinären Blutdruckwerten befanden sich 82,6 % in Stad. I und II, 17,4 % gehörten dem Stad. III an; in den beiden mittleren Gruppen mit dem Blutdruck 105—114 mm haben von 33 Fällen 48,5 % Stad. I und II und 51,5 % Stad. III und dem Endstadium angehört; von den 53 Fällen der letzten zwei Gruppen mit hypotonen Blutdruckzahlen unter 105 mm haben 28,3 % Stad. I und II und 71,7 % Stad. III und dem Endstadium angehört.

Die höhere Frequenz von grösseren Lungenblutungen bei den Fällen der ersten beiden Gruppen mit höherem Blutdruck, die sich im allgemeinen in einem frühen Krankheitsstadium befunden haben, als bei den Fällen in den übrigen vier Gruppen mit niedrigerem Druck und mit im allgemeinen grösseren Lungenveränderungen ist um so mehr überraschend, als man à priori das Gegenteil würde annehmen können, d. h. dass die grösseren Lungenblutungen gewöhnlicher wären je grösser die tuberkulöse Destruktion des Lungengewebes ist und je länger die Krankheit im Anschluss hieran im allgemeinen gedauert hat. Dies trifft auch zu, wenn ich anstatt die verschieden hohen Blutdrucke als Einteilungsgrund zu nehmen, die Frequenz grösserer Blutungen bei den zwei ersten Krankheitsstadien mit

derjenigen bei den zwei späteren vergleiche (resp. 34 % und 44,1 %). Einen Übergang bilden in dieser Hinsicht die beiden Gruppen, die sich mit einem Blutdruck von 105—114 mm zwischen den übrigen Gruppen befinden, und bei welchen auch die Verteilung zwischen frühen und vorgeschrittenen Fällen im Gegensatz zu dem was bei den übrigen Gruppen der Fall war, nahezu gleichförmig gewesen ist. Die grösseren Lungenblutungen sind nämlich bei diesen Fällen teils weniger oft vorgekommen als bei den Gruppen mit höherem Blutdruck und mit einer grösseren Frequenz früher Fälle und teils ebenfalls weniger oft als bei den Gruppen, welche freilich Fälle mit niedrigerem Blutdruck umfasst haben, bei welchen aber die vorgeschrittenen Stadien bedeutend gewöhnlicher gewesen sind.

Unter den frühen Fällen, die den Gruppen mit relativ hohen Blutdruckwerten angehörten, habe ich auffallend oft Individuen mit blühendem Aussehen und einem ausgesprochen »pletorischen Habitus« angetroffen, die ohne vorhergehende Krankheitsempfindung plötzlich mit einer grösseren Lungenblutung erkrankt waren.

Obwohl die Anzahl Fälle in den einzelnen Gruppen gar zu klein ist um daraus irgendwelche gemeingültige Schlussfolgerungen zu ziehen, scheinen gleichwohl meine Beobachtungen in Übereinstimmung mit denjenigen NAUMANNs und anderer darauf zu deuten, dass zwischen höherem Blutdruck und Neigung zu Lungenbluten ein ziemlich deutliches Zusammentreffen vorliegt.

Da die höchsten Blutdruckzahlen in allen Stadien durchweg bei Fällen mit grösseren Blutungen gewöhnlicher gewesen sind als bei Fällen mit nur blutbemengtem Auswurf, und da diese letzteren ihrerseits in den früheren Stadien öfter höheren Blutdruck gezeigt haben als nicht Bluter, und da schliesslich auch abgesehen von der Stadieneinteilung hervorgegangen ist, dass die grösseren Hämoptysen unter Fällen mit den höchsten vorkommenden Blutdruckzahlen am gewöhnlichsten gewesen sind, während die streifenförmigen Blutungen bei Fällen mit niedrigerem Druck Tendenz gezeigt haben zuzunehmen, scheint mir ferner, als ob die verschiedene Grösse der Lungenblutungen zu einem Teil auch mit einer verschiedenen Höhe des Blutdruckes zusammentrifft in der Weise, dass die grösseren Blutungen wenigstens bei höherem Druck häufiger auftreten je

höher dieser Druck ist. Da die höheren Blutdrucke wie oben betont worden ist meistens frühen Fällen angehören, so folgt daraus, dass unter diesen die grösseren Lungenblutungen relativ am gewöhnlichsten sind.

Wie bereits bemerkt wurde, ist dagegen das Vorkommen von Lungenblutungen absolut gerechnet bei mehr avancierten Fällen am gewöhnlichsten. Auch befinden sich nach meiner Erfahrung die Mehrzahl der Fälle, die während der Behandlung im Krankenhaus Hämoptysen bekommen, in den späteren Stadien der Krankheit. In den späteren Stadien sind indessen auch bei Blutern die höheren Blutdruckzahlen nicht mehr so gewöhnlich. Vielleicht können diese Verhältnisse eine Erklärung dafür gewähren, dass SCHNITTER, wie zuvor erwähnt wurde, kein Zusammentreffen von Hämoptyse und höherem Blutdruck gefunden hat. Aus seiner Darlegung geht freilich nicht hervor, in welchen Stadien seine 19 Fälle mit klinisch beobachteter Hämoptyse sich befunden haben. Doch kann man aus der Angabe, dass der Blutdruck mit nur einer Ausnahme bei sämtlichen mehr oder weniger gesenkt und in 8 Fällen sogar weniger als 100 mm gewesen ist, in Gemässheit dessen was vorstehend hervorgehoben ist, vermuten, dass es sich im allgemeinen um ziemlich avancierte Fälle gehandelt hat. Ist dies der Fall, so können* die relativ niedrigen Blutdruckzahlen nicht wunder nehmen. In dieser Hinsicht haben i. ü. die absoluten Blutdruckzahlen bei Blutern an und für sich weniger Interesse als ihre Relation zum Blutdruck bei nicht Blutern mit ungefähr entsprechender Ausbreitung und Malignität des tuberkulösen Lungenprozesses. Über dieses Verhältnis bringt SCHNITTER keine Angaben.

Von der Richtigkeit der speziell von W. MÜLLER aufgestellten Behauptung, dass Lungenblutungen eine klinisch wahrnehmbare Blutdrucksteigerung vorauszugehen pflegt, habe ich mich nicht überzeugen können, obwohl ich in einigen Fällen Gelegenheit gehabt habe während längerer oder kürzerer Zeit täglich die Blutdruckvariationen vor dem Eintreten von Hämoptysen zu beobachten, die jedoch bis auf eine Ausnahme ziemlich unbedeutend gewesen sind. Ebenso wie bei meinen übrigen Fällen hat die Blutdruckkurve im allgemeinen auch bei diesen während der nächsten Zeit vor der Blutung von einem Tag zum andern ganz unbedeutende Variationen ohne augenscheinliche Tendenz zu Steigerung gezeigt. Im Gegen-

satz zu MÜLLER kann ich demnach der Blutdruckbestimmung für die Voraussage einer Hämoptyse keine Bedeutung beimessen, was bewirkt, dass ich seine Angabe, es sei ihm in 98% der Fälle gelungen durch ein blutdrucksenkendes Regime Hämoptysen zu verhindern, deren Herannahen er mit besagter Methode nachgewiesen hatte, noch mehr bezweifeln muss. Auch wenn die Methode irgendwelche Gültigkeit besässe, scheint es mir unmöglich, nach einer gewissen Anzahl noch nicht eingetretener Blutungen durch eine bestimmte Prozentzahl anzugeben, wie vielen vorgebeugt worden ist. Zu wiederholten Malen habe ich übrigens bei meinen systematisch durchgeführten Blutdruckmessungen gelegentliche Drucksteigerungen beobachtet, ohne dass auf dieselben Lungenblutung gefolgt ist.

Selbst wenn demnach bei Phthisikern eine augenscheinliche Koinzidenz zwischen einem habituell höheren Blutdruck und Neigung zu Hämoptyse vorzuliegen scheint, ist es gleichwohl übereilt, wie oben besprochen ohne weiteres dem höheren Blutdruck eine für die Lungenblutung förderliche oder auslösende Wirkung beizumessen. Die für den grossen Kreislauf gefundenen Blutdruckwerte gelten nämlich nicht für den kleinen Kreislauf. Im Gegenteil haben zahlreiche Tierversuche gezeigt, dass die Druckverhältnisse in den beiden Kreisläufen in hohem Grade unabhängig von einander sind und dass der Aortadruck innerhalb sehr weiter Grenzen variieren kann, ohne dass der Druck in der Arteria pulmonalis in entsprechender Richtung variiert. Wie TIGERSTEDT u. A. nachgewiesen haben, ist die Blutdruckkurve des kleinen Kreislaufes merkwürdig gleichmässig und konstant. Wenn einer Hämoptyse eine gelegentliche Blutdrucksteigerung im Aortasystem vorausgegangen ist, kann man demnach nicht daraus folgern, dass eine ähnliche Drucksteigerung im Pulmonalissystem das unmittelbar auslösende Moment hierzu gewesen ist. Dagegen erscheint es wahrscheinlich, dass einem habituell höheren Druck im Aortasystem in der Regel ein habituell höherer Druck in der Pulmonalis entspricht. Ist dies der Fall, so liegt es nahe anzunehmen, dass ein hoher Pulmonalisdruk unter solchen Umständen die unmittelbare Ursache der Blutung ist.

Ferner ist es auch denkbar dass der Zusammenhang zwischen dem relativ hohen Blutdruck und der Hämoptyse nur indirekt ist und beide von einem gemeinsamen Ursachenmoment herrühren. Zur Erklärung des auch von mir gefundenen

gewöhnlichen Zusammentreffens zwischen Hämoptyse, frühen Krankheitsfällen und höherem Blutdruck stellt demnach NAUMANN folgende Hypothese auf: In diesen Fällen kommt infolge guter Abgrenzung des tuberkulösen Prozesses nur eine so geringe Menge Toxine in die allgemeine Cirkulation hinein, dass sie nicht im Stande sind einen depressiven Einfluss auf den Blutdruck auszuüben; an Ort und Stelle üben sie dagegen einen nachteiligen Einguss auf die Gefässwände aus, was in Hämoptyse resultiert. — Andere Forscher haben die Ursache der Hämoptyse und des höheren Blutdruckes in konstitutionellen oder meteorologischen Einflüssen gesucht: STRANDGAARD findet, dass die Neigung zu Lungenblutungen mit der Körpergrösse zunimmt, was nach seinem Dafürhalten damit zusammenhängt, dass die Grösse und Energie des Herzens und damit auch der Blutdruck dann grösser ist. Er hat auch betont, dass die Lungenblutungen am gewöhnlichsten sind wenn die Luftfeuchtigkeit am grössten ist, wo er dann auch gleichzeitig zu finden gemeint hat, dass der Blutdruck am höchsten ist. Er stellt daher die Theorie auf, dass der Blutdruck unter diesen Umständen infolge verminderter Wasserverdampfung aus Lungen und Haut eine Steigerung erfährt, was eine grössere Neigung zu Hämoptyse zur Folge hat. STRANDGAARD hat auch einen gewissen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Hämoptysen und Veränderungen des Luftdruckes gefunden, welcher letzterer seinerseits nach den jedoch nicht einstimmigen Angaben anderer Forscher eine deutliche Einwirkung auf den Blutdruck haben soll.

Diese Angaben über den Einfluss des Barometerstandes auf den Blutdruck sind bei Lungentuberkulose von besonderem Interesse mit Rücksicht auf die günstige Einwirkung des Hochklimas auf die Krankheit. BURCKHARDT hat in Davos, 1600 m über dem Meere, so gut wie konstant bei denselben Lungentuberkulosepatienten einen höheren Blutdruck gefunden als in Basel, das 1350 m niedriger liegt. Die Blutdrucksteigerung variierte zwischen 6—46 mm Hg. Zu einem ganz entgegengesetzten Resultat kommt IGERSHIMER, der nach Überführung von 11 Patienten von einem niedrigeren Ort nach einem anderen 829 m höher gelegenen, in 9 Fällen eine Senkung des Blutdruckes und nur in 2 Fällen Steigerung konstatierte. In derselben Richtung gehen auch seine Versuche mit Luftverdünnungen in pneumatischer Kammer: Eine Senkung des

Luftdruckes hatte in den meisten Fällen ein Sinken des Blutdruckes zur Folge.

Meine Beobachtungen über das Verhalten des Blutdruckes bei Lungentuberkulose können folgendermassen zusammengefasst werden:

Sowohl der systolische als auch der diastolische Blutdruck erfährt durchschnittlich eine fortlaufende Senkung je nach der vermehrten Ausbreitung der Lungentuberkulose; da hierbei die Senkung des diastolischen Druckes weniger ausgesprochen zu sein scheint als die Abnahme des systolischen resultiert daraus auch eine Verminderung des Pulsdruckes.

Obwohl die höheren Blutdruckzahlen vom Stad. I bis zum Endstadium an Frequenz abnehmen, sind dennoch innerhalb eines jeden Stadiums Druckwerte von sehr wechselnder Höhe vorhanden.

Ein niedriger Blutdruck ist für das Stellen einer frühzeitigen Diagnose von keiner grösseren Bedeutung.

Die Malignität der Krankheit hat grössere Bedeutung für die Entstehung der Blutdrucksenkung als die Grösse der anatomischen Ausbreitung des Lungenprozesses.

Die Blutdrucksenkung erfolgt schneller je heftiger der Krankheitsverlauf ist und gleichfalls schneller, wenn der Druck sich noch innerhalb relativ hoher Werte befindet, als wenn er auf einem niedrigeren Niveau liegt.

Bei bösartigen Fällen von Lungentuberkulose ist sowohl in Bezug auf das Vorkommen als auch auf die Intensität ein augenscheinlicher Parallelismus zwischen gewissen Kachexieerscheinungen und niedrigen Blutdruckwerten vorhanden.

Die Prognose ist bei Lungentuberkulose im allgemeinen bei höherem Blutdruck besser als bei niedrigerem.

Bei gleichzeitiger Nephritis und Lungentuberkulose sinkt der Blutdruck bei zunehmender Toxicämie bedeutend.

Die von mir gefundenen Durchschnittszahlen für den Blutdruck bei lungentuberkulösen Kindern untersteigen in sämtlichen Altersgruppen die von anderen Verfassern mit demselben Tonometer bei gesunden Kindern gefundenen Werte.

Zwischen dem Gewicht des Herzens, das in gewissem Grade als ein Ausdruck für den Grad atrophischer-degenerativer Herzveränderungen angesehen werden kann, und der Höhe des Blutdruckes scheint bei vorgeschrittener Lungentuberkulose ein

gewisser Zusammenhang vorzuliegen, so dass die niedrigsten Herzgewichte gewöhnlich bei Fällen mit subnormalem Blutdruck gefunden werden.

Es scheint eine ziemlich deutliche Koinzidenz zwischen habituell höherem Blutdruck und Neigung zu Hämoptyse obzuwalten. Auch die verschiedene Grösse der Lungenblutungen scheint zu einem Teil mit einer verschiedenen Höhe des Blutdruckes zusammenzufallen, so dass die grösseren Blutungen wenigstens bei höherem Druck häufiger auftreten je höher derselbe ist.

Literatur-Verzeichnis.

- BANG, S.: Zur Pathogenese und Behandlung der Lungenblutungen. Beitr. z. Klin. d. Tuberk. von BRAUER. Bd. 37. 1917.
- BARBARY: La tension artérielle chez les tuberculeux. Interprétation nouvelle du mécanisme de l'hémoptysie. Congr. internat. de la tuberc. 1905. Tome 1. S. 566.
- BOUCHARD: Actions vasomotrices des produits bactériens. Acad. des sc. 26 oct. 1891. S. 529.
- BUGGE: Undersøkelser over albuminuri, blodtryk etc. hos skolebørn. 8:de Nordisk Kongress för inv. med. i Lund 1913.
- BUECKHARDT: Untersuchungen über Blutdruck und Puls bei Tuberkulösen in Davos. Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 70, 1901.
- — Theoretisches und Praktisches über tonometrische Messungen an Phthisikern. Zeitschr. f. Tuberk. Bd. 8. 1906.
- CAZES: De la tension artérielle dans quelques états pathologiques. Thèse. Paris 1890.
- CORNET: Die Tuberculose. Nothnagels spec. Pathol. u. Therapie. Bd. 14. 2: 2, S. 349.
- EMERSON: Blood-pressure in tuberculosis. Arch. of internal med. Vol. 7. 1911.
- GALECKI: Puls und Blutdruck bei Lungenkranken. Beitr. z. Klin. d. Tuberk. von BRAUER. Bd. 4. 1905.
- GEISBÖCK: Die praktische Bedeutung der Blutdruckmessung. Verhandl. d. Kongr. f. innere Med. in Leipzig 1904. Bd. 21.
- HENSEN: Beiträge zur Physiologie u. Pathologie des Blutdrucks. Deut. Arch. f. klin. Med. Bd. 67. 1900.
- HOLMGREN. I.: Tuberkulos. Lärob. i intern Med. av FABER, HOLST och PETRÉN. Bd. 1. S. 839.
- HOLST: Blodtrykket. Ibid. Bd. I. S. 666.
- IGERSHEIMER: Über den Blutdruck bei Tuberkulösen. I. D. Tübingen 1904.
- JACQUEROD: Referat. Internat. Centralbl. f. d. gesamte Tuberkuloseforschung. 1911. S. 398.

- JOHN: Über den arteriellen Blutdruck der Phthisiker. Zeitschr. f. physikal. u. diätet. Therapie. Bd. 5. 1902. Cit. n. LÉVY o. MATTHES.
- KAUPE: Der Blutdruck im Kindesalter. Monatsschr. f. Kinderheilk. Bd. 9. 1910.
- LÉVY: Blutdruckmessungen an Tuberkulösen. Beitr. z. Klin. d. Tuberk. von BRAUER. Bd. 4. 1905.
- MATTHES: Über den Blutdruck bei Tuberkulose. I. D. Leipzig 1905.
- MÜLLER, WILH.: Neues Verfahren zur frühzeitigen Diagnose und Verhütung der Lungenblutungen. Wiener med. Wochenschr. 1910, Nr. 29.
- NAUMANN: Blutdruckmessungen an Lungenkranken. Zeitschr. f. Tuberk. Bd. 5. 1904.
- NEU: Experimentelle und klinische Blutdruck—Untersuchungen mit Gärtner's Tonometer. I. D. Heidelberg 1902.
- PAPILLON: Diagnostic précoce de la tuberculose pulmonaire en particulier chez chlorotiques. Thèse. Paris 1897.
- REGNAULT: Nouvelles recherches sur le volume du cœur et les modifications de la circulation périphérique dans la tuberculose. Thèse. Lyon 1898.
- REZNÍČEK: Über Blutdruckmessungen nach Tuberkulininjektionen. Beitr. z. Klin. d. Tuberk. von BRAUER. Bd. 20. 1911.
- SCHEEL, O.: Der klinische Blutdruck. Skrifter utg. av Videnskaps-selsk. i Kristiania. 1912, S. 22—29.
- SCHNITTER: Klinische Beobachtungen über das Verhalten des Blutdrucks während der Lungentuberkulose. Beitr. z. Klin. d. Tuberk. von BRAUER. Bd. 23. 1912.
- STRANDGAARD: Om Blodtrykket ved Lungtuberkulose. Hospitals-tidende 1907. Nr. 39—42.
- — Om konstitutionelle Aarsager til Lungeblødninger. Ibid. 1908. Nr. 40.
- — Beobachtungen über das Auftreten von Lungenblutungen unter verschiedenen meteorologischen Verhältnissen. Zeitschr. f. Tuberk. Bd. 15. 1910.
- STRASBURGER, J.: Ein Verfahren zur Messung des diastolischen Blutdruckes und seine Bedeutung für die Klinik. Verhandl. d. Kongr. f. innere Med. in Leipzig 1904. Bd. 21.
- TAVASTSTJERNA: Zur Kenntnis der individuellen Schwankungen des Blutdruckes beim gesunden Menschen. Skand. Arch. f. Phys. Bd. 21. 1908—1909.
- VOLHARD u. FAHR: Die Brightsche Nierenkrankheit. Berlin 1914. S. 115.
- WEHRAUCH: Über die Einwirkung des Tuberkulins auf den Blutdruck Tuberkulöser. Beitr. z. Klin. d. Tuberk. von BRAUER. Bd. 27. 1913.

Fortgesetzte Untersuchungen über die Methodik der Acetonkörperbestimmungen.

Von

N. O. ENGFELDT, Laborator.

Seit einiger Zeit mit fortgesetzten Untersuchungen über die Methodik der Bestimmung der sogen. Acetonkörper beschäftigt, hat sich meine Aufmerksamkeit auf eine von E. SALÉN¹⁾ in dieser Zeitschrift vor kurzem veröffentlichte Arbeit: »Einige Bemerkungen über die Diabetesacidose sowie über einige praktisch-klinisch geeignete Bestimmungs-Methoden derselben« gerichtet.

Da verschiedenes in dieser Arbeit an sich nicht unbemerkt gelassen werden darf, habe ich mich veranlasst gefunden, die Frage der Bestimmung der Acetonkörper im Harn schon jetzt wieder zur Debatte zu bringen, obschon wesentliche Teile der Ermittlung für eine grössere, noch nicht veröffentlichte Arbeit auf diesem Gebiete reserviert waren.

Über die obige Arbeit SALÉNS will ich zuerst bemerken, dass er, durch eine Anzahl nach meiner Methode²⁾ ausgeführter Analysen diabetischen Harnes (Tab. II), zu finden geglaubt hat, dass das Verhältnis zwischen dem Gesamtaceton und der β -Oxybuttersäure »innerhalb bedeutend weiterer Grenzen, als man bisher angenommen hat, wechselt«. Die Relationszahlen wechseln zwischen 1 : 1,19 und 1 : 15,95. Dass diese Relatio-

¹⁾ E. SALÉN, Nord. med. ark. avd. II, B. 51, H. 2, Nr 11 (1918).

²⁾ N. O. ENGFELDT, Zeitschr. f. Physiol. Chemie B. 99, S. 166 (1917).

nen indessen die bisher bekannten Werte weit überschreiten, glaube ich in Abrede stellen zu können. In meiner eben angeführten Arbeit habe ich, was SALÉN nicht unbekannt sein dürfte, durch eine Anzahl Analysen diabetischen Harns gezeigt, dass die Verhältnisse zwischen dem Gesamtaceton und der β -Oxybuttersäure den grössten Schwankungen unterliegen. In meiner Erörterung über die Analysenresultate führe ich S. 214 folgendes an, das ich mir die Freiheit nehme, in extenso wiederzugeben: »In den Fällen, wo die Acetonkörper in einer grösseren Menge auftreten, beträgt das Gesamtaceton $\frac{1}{6}$ — $\frac{1}{20}$ der β -Oxybuttersäuremenge, $\frac{1}{8}$ — $\frac{1}{10}$ scheint jedoch das gewöhnliche Verhältnis zu sein. In den Fällen, wo die Menge der Acetonkörper verhältnismässig gering ist, tritt dagegen der Unterschied zwischen dem Gesamtaceton und der β -Oxybuttersäuremenge weniger scharf hervor.»

SALÉN fasst das Resultat seiner diesbezüglichen Untersuchungen in der Weise zusammen, »dass die gegenseitige Mengenrelation zwischen den 3 Acetonkörpern vollständig regellos und weit über die früher angenommenen Grenzen hinaus wechseln kann».

Wo es sich um die 3 Acetonkörper handelt, ist dieser Schlusssatz natürlich an sich unberechtigt, da SALÉNS Analysenmaterial *keine einzige Bestimmung des Verhältnisses des präformierten Acetons zu der Acetessigsäure* umfasst. Diese beiden Substanzen sind nämlich in allen seinen Fällen als sogen. Gesamtaceton bestimmt. Man weiss allerdings, dass die Acetessigsäure in dem sogen. Gesamtaceton die vorherrschende ist, indem sie oft bis zu 90 % der Gesamtmenge ausmacht, einen direkten Beitrag zur Kenntnis des Verhältnisses des präformierten Acetons zu der Acetessigsäure umfassen die SALÉNSchen Untersuchungen jedoch nicht.

In Tab. III hat SALÉN weiter einige Analysen eines Falles zusammengeführt, wo GERHARDT und LEGAL für die Acetessigsäure bezw. das Aceton negativ waren, trotzdem diese Substanzen, der quantitativen Bestimmung nach zu urteilen, in einer nicht allzugerungen Menge vorhanden waren. (Vergl. Fall X, Tab. II.) Am $\frac{20}{6}$ betrug das Gesamtaceton 0,164 %, während die β -Oxybuttersäure den Wert von 4,86 % erreichte. Die Relation zwischen diesen Zahlen ist 1:29,58. Obschon ich keineswegs die *Möglichkeit* einer solchen Relation verneinen will, möchte ich doch teils darauf hinweisen, dass die

von SALÉN ausgeführte Kontrollbestimmung des Gesamtacetons nach EMBDEN-SCHMITZ ¹⁾ einen um 25 % höheren Wert, nämlich 0,203 %, gegeben hat, und teils darauf, dass die Analyse des Harns vom folgenden Tage, dem ²¹/₆, wo der β -Oxybuttersäuregehalt sowohl auf oxydativem wie auf polarimetrischem Wege auf ungefähr 2,5 % bestimmt worden war, eine normale Relationszahl zwischen dem Gesamtaceton und der β -Oxybuttersäure, und zwar von 1:8,8 aufweist.

Sowohl die GERHARDTSche wie die LEGALSche ²⁾ Probe ist zwar in der Ausführung bequem, aber wenig empfindlich. Der von SALÉN gemachte Hinweis auf die Unzuverlässigkeit dieser Proben in gewissen Fällen scheint mir deshalb vollkommen berechtigt, obschon keineswegs besonders bemerkenswert.

Eine LIEBENSche Jodoformprobe nach einer kurzdauernden Destillation ist eine ebenso empfindliche wie eindeutige Probe.

Das bei der Sektion entnommene Blut ist in dem obenangeführten Fall ebenfalls ein Gegenstand der Untersuchung auf Gesamtaceton und β -Oxybuttersäure gewesen. Die Methode, nach welcher diese Untersuchungen ausgeführt worden sind, war, wie SALÉN bemerkt, bei der fraglichen Gelegenheit nicht ganz durchgearbeitet, kann aber, auf Grund einer späterhin von mir auf diesem Gebiete erworbenen Erfahrung an sich recht zufriedenstellend sein. Der Wert für die β -Oxybuttersäure muss jedoch als etwas zu hoch betrachtet werden. Was indessen den Wert dieser Analysen in ein ganz zweifelhaftes Licht stellt, sind die Verhältnisse, unter denen sie ausgeführt worden sind. In meinen Analysenprotokollen habe ich angezeichnet, dass das Blut bei einer Obduktion den ²⁵/₆ entnommen wurde, während die Analyse am ²⁷/₆ ausgeführt wurde, an welchem Tage SALÉN mir die Probe persönlich zur Untersuchung überbrachte. In SALÉNS Abhandlung Tab. III ist der ²²/₆ als Sektionstag angeführt, im Texte dagegen der ²³/₆. Der mir von SALÉN angegebene Sektionstag, der ²⁵/₆, war vielleicht ein Irrtum, aber der ²⁷/₆ steht als Tag der Ausführung der Analyse fest — ich führe alle meine Analysenprotokolle in mein Tagebuch ein. Zwischen dem Exitus und der Ausführung der Analyse ist somit eine Zeit von mehreren Tagen (4?) verflossen, eine Zeit, während welcher bedeutende Ver-

¹⁾ G. EMBDEN und E. SCHMITZ, Abderhaldens Handbuch II. 2. S. 913 (1910).

²⁾ Direkt im Harn ausgeführt.

änderungen in dieser oder jener Hinsicht bei den Acetonkörpern stattgefunden haben können. Dass sich ausserdem im Blute selbst, das soweit ich mich erinnere, in offener Fäulnis begriffen war, auf das Analysenresultat einwirkende Substanzen gebildet haben können, darf ebenfalls nicht unerwähnt bleiben.

Im Zusammenhang mit dem oben angeführten Fall in Tab. III führt SALÉN für die Acetonkonzentration die Bezeichnung Milliprozent ein und bemerkt dabei, dass die oft angewandte Bezeichnung Milligrammprozent irrational sei. Obschon ich ohne weiteres das Fehlerhafte in der Bezeichnung Milligrammprozent anerkenne, kann ich doch nicht die Bemerkung unterlassen, dass der Vorschlag SALÉNS von ihm selbst inkonsequent angewendet wird und mir auch überflüssig erscheint. Besonders auffallend tritt die Inkonsequenz in der Tabelle III hervor, wo das Gesamtaceton in der einen Kolumne in Milliprozent berechnet ist, während in der nebenan stehenden die β -Oxybuttersäure in gr. % berechnet ist. Gegen den praktischen Wert des Vorschlages will ich anführen, dass das Bedeutsame bei der Verfolgung der Acidosis weniger die im Laufe des Tages wechselnde Konzentration des Acetons als die totale Menge ist. Diese macht, wenigstens in typischen Fällen, verschiedene tausend Milligramm aus, und es scheint mir aus diesem Grunde viel rationeller, anstatt der Milliprozentbezeichnung ganz einfach die Bezeichnung Gramm per Liter oder, was in Wirklichkeit dasselbe sein kann, Gramm % anzuwenden.

In dem letzten Teile seiner Arbeit hat SALÉN einige praktisch-klinische Methoden zur Verfolgung der Acidosis behandelt. So hat er u. a. die OHLSSONSche ¹⁾ »Schnellmethode« zur Bestimmung der β -Oxybuttersäure im Harn einer kontrollierenden Untersuchung unterzogen. Dieser Teil seiner Arbeit erscheint mir von einem recht grossen Interesse und von einem gewissen praktischen Werte, da er zeigt, wie die OHLSSONSche Methode, in die Hände eines weniger geübten Analytikers gesetzt, fungiert. Als Resultat dieser Untersuchung ist hervorgegangen, dass die Methode bei der Anwendung eines in 0,01 Teile gradierten Polarimeters bei grösserer Konzentration der β -Oxybuttersäure verhältnismässig befriedigende, bei ge-

¹⁾ E. OHLSSON, Biochem. Zeitschr. 77. 232 (1916).

ringeren Mengen dagegen unbefriedigende Resultate gibt. Bei der Anwendung eines in 0,1 Teile gradierten Instrumentes scheint das Resultat durchaus unbefriedigend zu sein. Nach SALÉN ist die Methode recht umständlich und nimmt eine Zeit von ungefähr 50—55 Minuten in Anspruch, während welcher man vollauf damit zu tun hat.

Die Abweichungen in den Analysenresultaten sind recht verschiedenartig. Eine in einer gewissen bestimmten Richtung wirkende Fehlerquelle dürfte man aus denselben kaum ablesen können.

Dass SALÉN bei diesen Untersuchungen besondere Vorsichtsmassregeln zur Elimination subjektiver Irrtümer beim Ablesen des Drehungsgrades getroffen hat, geht aus dem Umstande hervor, dass zwei andere „mit der Polarisierung vertraute“ Personen ihm behilflich gewesen sind.

Auch eine andere, von SALÉN nicht besonders erwähnte Einzelheit dürfte als Stütze für die Zuverlässigkeit des Analysenresultates angeführt werden können. Die Versuche waren nämlich so angeordnet, dass die β -Oxybuttersäure (als Ca-Zn-Salz) in SALÉN unbekannten Mengen von mir gewogen und dem gemessenen Harn zugesetzt wurde. Erst nachdem die Analysen fertig waren, erhält SALÉN eine Aufgabe über die zugesetzten Mengen β -Oxybuttersäure. Die Kenntnis der wirklichen Mengen β -Oxybuttersäure im Analysenmaterial hat somit weder bewusst noch unbewusst einen Einfluss auf das Resultat ausüben können.

Schliesslich hat SALÉN eine kleine Änderung in dem von mir ausgearbeiteten¹⁾ Verfahren für die Bestimmung der Acetonkörper des Harns vorgeschlagen. Die vorgeschlagene Veränderung bezweckt eine wesentliche Verkürzung der Zeit der Ausführung der Bestimmung.

Zu diesem Zweck wendet SALÉN folgendes Verfahren an:

250 ccm Harnfiltrat werden mit 100 ccm Wasser verdünnt, mit Schwefelsäure in einer gewissen Menge angesäuert, mit 50 ccm Chromatschwefelsäure (7,5 g $K_2Cr_2O_7$ + 15 g H_2SO_4 + 90 μ H_2O) versetzt und 35—40 Min. destilliert, bis 60—70 ccm zurückbleiben. Im Destillat wird der Jodverbrauch nach MESSINGER bestimmt.

Nach meiner Vorschrift wird dagegen in folgender Weise verfahren:

¹⁾ N. O. ENGFELDT (l. c.).

250 ccm Harnfiltrat werden mit 300 ccm Wasser verdünnt, mit Schwefelsäure angesäuert, bis zur beginnenden Destillation erhitzt, worauf vom Scheidetrichter 50 ccm Chromatschwefelsäure (5 g $K_2Cr_2O_7$ + 10 g H_2SO_4 + 95 g H_2O) hinzugesetzt werden und die Destillation 1 Stunde fortgesetzt wird. Nach weiterem Zusatz von 50 ccm Chromatschwefelsäure wird die Destillation fortgesetzt, bis etwa 75 ccm zurückbleiben. Im Destillat wird der Jodverbrauch nach MESSINGER bestimmt.

Schon als SALÉN in der Schwed. Ärztgesellschaft¹⁾ seinen Bericht über seine »neue Methode« erstattete, richtete ich seine Aufmerksamkeit auf die Gefahr, in einer auf empirischem Wege gefundenen quantitativen Methode Veränderungen vorzunehmen, ohne systematisch untersucht zu haben, in wie weit das geänderte Verfahren auf die Ausbeute einwirkt. Trotz der vorgenommenen Veränderung rechnet SALÉN mit derselben prozentischen Ausbeute, wie ich, und führt als Beweis dafür eine Anzahl teilweise nach meinem Verfahren, teils nach seiner Änderung desselben ausgeführte Analysen acetonhaltigen Harnes an. Gegen diese Methodik habe ich zuerst anzuführen, dass es etwas unvorsichtig ist, wenn man bei einer quantitativen Arbeit von einer Substanz ausgeht, deren Konzentration des gesuchten Stoffes, der dem Vergleiche zu Grunde gelegt ist, unbekannt ist. Die Bewertung der zu untersuchenden Methode hängt dann natürlich ganz von der Sorgfalt ab, mit der die Kontrollanalyse ausgeführt wird.

Die auf die angegebene Weise erhaltenen Werte zeigen ja gewisse Abweichungen, dieselben sind jedoch nicht sehr bedeutend. Wir bemerken zwar in ein paar Fällen eine Abweichung von etwa 9 %, im allgemeinen sind die Abweichungen indessen recht unbedeutend. In ungefähr der Hälfte der untersuchten Fälle finden wir zu niedrige, in der anderen Hälfte zu hohe Werte. Unter der Voraussetzung einer sorgfältigen Arbeit bei der Ausführung der Analysen würde dies ja darauf hindeuten, dass die von SALÉN vorgenommene Veränderung nicht in bedeutendem Grade auf die Ausbeute einwirkt. Die vorgeschlagene Veränderung wäre somit sowohl berechtigt, wie von praktischem Gesichtspunkte aus von nicht geringem Wert. Ich werde indessen hier unten zeigen, dass die von SALÉN vorgeschlagene Veränderung zu den bedenklich-

¹⁾ 7. 5. 1918.

sten Konsequenzen für die Ausbeute führt, dass sich somit die relative Übereinstimmung in den von SALÉN ausgeführten Analysen nur als ein reiner Zufall erklären lässt, bei dem unbekannte Umstände vorteilhaft eingespield haben.

Bevor ich jedoch auf eine Untersuchung des Einflusses auf das Resultat, den die von SALÉN vorgeschlagene Änderung herbeiführt, eingehe, will ich den Grund, auf dem ich die Berechnung der Ausbeute basiert habe, etwas näher erörtern, und zwar auch aus dem Grunde, weil ich diesen Punkt in meiner früheren Arbeit nicht eingehender behandelt habe.

Die Acetonkörper des Harnes bestehen, wie bekannt, aus Aceton, Acetessigsäure und β -Oxybuttersäure. Von diesen Substanzen sind die beiden letzteren die quantitativ wichtigsten, während das freie Aceton in einer sehr unbedeutenden Menge vorkommt. Bei der Destillation und der gleichzeitig vor sich gehenden Oxydation zerspaltet sich sowohl die Acetessigsäure wie die β -Oxybuttersäure in Aceton. Dieses sowie das von Anfang an im Harn befindliche »präformierte« geht in das Destillat über und lässt sich nach MESSINGER bestimmen. Das freie Aceton sowie das bei der Spaltung der Acetessigsäure gebildete hat bekanntlich den Namen »Gesamtaceton« erhalten. Das Gesamtaceton lässt sich durch blosse Destillation aus dem Harn isolieren. Ich mache indessen besonders darauf aufmerksam, dass das »Gesamtaceton« ein Laborationserzeugnis ist, das seinen Ursprung hauptsächlich von der Acetessigsäure des Harnes herleitet (bis zu 90 %). Wir können demnach vom praktischen Standpunkte aus das ganze »Gesamtaceton« als einen Ausdruck des Gehaltes des Harnes an Acetessigsäure betrachten. Unter solchen Verhältnissen werden die Acetonkörper auf Acetessigsäure und β -Oxybuttersäure reduziert. In gewissen, für uns bedeutungsvollen Beziehungen sind diese Körper einander sehr ähnlich. So sind sie beide einbasische Säuren, der Unterschied im Molekulargewicht beträgt nur 2, indem die Acetessigsäure ein Molekulargewicht von 102 die β -Oxybuttersäure ein solches von 104 hat, also eine Differenz von etwa 2 %. Können wir nun beide diese Körper in einer einzigen Operation in Aceton überführen, so dürfte es ziemlich gleichgültig sein, ob wir das Aceton in Acetessigsäure oder in β -Oxybuttersäure umrechnen, denn die erhaltenen Werte differieren nur um 2 %. Bei der Berechnung haben wir indessen zu berücksichtigen, dass die Acetessigsäure sich quantita-

tiv¹⁾ wiederfindet, die β -Oxybuttersäure dagegen nur zu 82,8 %. Je nach dem Verhältnis des Vorkommens der Acetessigsäure und der β -Oxybuttersäure wechselt also die totale Ausbeute des Acetons. Die untenstehende Zusammenstellung zeigt diese Verhältnisse sowie auch die Fehlerprocente bei der generellen Anwendung des von mir vorgeschlagenen Faktors 2 anstatt des für die Acetessigsäure wirklichen 1,7.

Fall.	Acetessig- säure + β -Oxybutter- säure		Gesamt- ausbeute Aceton %	Wirklicher Faktor für 1 ccm $\frac{n}{10}$ Jod.	Vorgeschlage- ner Faktor für 1 ccm $\frac{n}{10}$ Jod.	Fehler %.
	100 %.	82,5 %.				
1 . .	1 + 1		91,4	1,86	2	+ 7
2 . .	1 + 2		88,5	1,92	2	+ 4
3 . .	1 + 3		87,1	1,96	2	+ 2
4 . .	1 + 4		86,2	1,97	2	+ 1,5
5 . .	1 + 5		85,7	1,98	2	+ 1
6 . .	1 + 10		84,4	2,02	2	— 1

Bei der Benutzung des Faktors 2 finden wir also, ausser für Fall 1, nur eine Abweichung von einigen Prozenten. Die Verhältnisse 1:1 zwischen der Acetessigsäure und der β -Oxybuttersäure dürften nur in den Fällen vorkommen, wo die Gesamtmenge (s. S. 312) eine geringe ist. Die etwas zu hohen Werte in den vorliegenden Fällen dürften jedoch vom klinischen Gesichtspunkte zu dulden sein. Ich richte in diesem Zusammenhange die Aufmerksamkeit darauf, dass die Acetessigsäure in der Tabelle als solche, und nicht als Aceton, berechnet ist. Berechnet man die Acetessigsäure als Aceton (»Gesamtaceton») so stellen sich die Verhältniszahlen natürlich anders, indem die Ziffern für die β -Oxybuttersäure sich da um ungefähr 75 % erhöhen würden.

Ich will nun auf eine Ermittlung übergehen, wie die von SALÉN vorgeschlagene Änderung auf die Ausbeute einwirkt. Die Abweichung von meinem Vorschlag zum Verfahren besteht, wie vorher betont, hauptsächlich darin, dass das Chromat vor Anfang des Destillationsprozesses, somit während das Untersuchungsmaterial noch kalt ist, zugesetzt wird.

¹⁾ S. S. 343.

Die Einwirkung des Chromats auf die Acetessigsäure.

Zur Erhaltung von Material für diese Untersuchung war ich auf die Herstellung des Natriumsalzes der Acetessigsäure hingewiesen. Hierbei verfuhr ich nach dem in NEUBERG¹⁾ angegebenen Verfahren, mit anderen Worten, Acetessigsäure-äthylester (KAHLBAUM) wurden einer kalten Verseifung mit Natronlauge unterzogen, mit Kohlendioxyd gesättigt, wiederholt mit Äthyläther ausgeschüttelt zur Entfernung unverseiften Esters und, schliesslich zur Entfernung des Äthers wie des bei der Bearbeitung gebildeten Acetons und Äthylalkohols einer langen Behandlung im Vakuum unterzogen. Von diesen Substanzen konnte jedoch der Alkohol trotz der langen Vakuumbehandlung nicht vollständig abgeschieden werden. Die erhaltene Lösung wurde mit Wasser auf eine passende Konzentration verdünnt und mit Salzsäure in geringem Überschuss neutralisiert, und hierauf Natronlauge vorsichtig zugesetzt, so dass die Lösung gerade eine schwache Rotfärbung für Phenolphthalein gab. Unmittelbar vor den Versuchen wurde die Lösung teils auf den Gehalt an »Gesamtaceton« — Destillation in saurer Lösung — teils auf den Gehalt an freiem Aceton — nach FOLIN²⁾ — untersucht.

Versuche mit Acetessigsäure und Chromat.

10 ccm Lösung: bei Destillation: $15,2 \text{ ccm } \frac{n}{10} \text{ Jod}$, beim Blasen:

$3,2 \text{ ccm } \frac{n}{10} \text{ Jod}$.

1) 10 ccm Lösung + 550 ccm H_2O + 17 ccm H_2SO_4 + 50 ccm Chromatschwefelsäure dest. 25 Min.: Jodverbrauch $13,6 \text{ ccm } \frac{n}{10} \text{ Jod}$.

Nach Umdestillierung mit $\text{NaOH} + \text{H}_2\text{O}_2$ Jodverbrauch: $7,8 \text{ ccm } \frac{n}{10} \text{ Jod}$.

2) dito resp. 13,5 und $7,5 \text{ ccm } \frac{n}{10} \text{ Jod}$.

¹⁾ C. NEUBERG, Der Harn, Berlin (1911).

²⁾ O. FOLIN, Journ. of biol. Chemistry B 3 S. 177 (1907).

3) 10 ccm Lösung + 550 ccm H_2O + 17 ccm H_2SO_4 wurden bis zur beginnenden Destillation erhitzt, hierauf 50 ccm Chromatschwefelsäure hinzugesetzt und die Destillation 25 Min. fortgesetzt.

Jodverbrauch: $25,1 \text{ ccm } \frac{n}{10} \text{ Jod}$, nach Umdestill. mit $\text{NaOH} + \text{H}_2\text{O}_2$:

Jodverbrauch: $15 \text{ ccm } \frac{n}{10} \text{ Jod}$.

4) dito nach Umdestill. Jodverbrauch $15,1 \text{ ccm } \frac{n}{10} \text{ Jod}$.

Das Resultat dieses Versuches ist sehr lehrreich. Wie ich schon vorher erwähnt habe, enthält die Acetessigsäurelösung eine Spur Alkohol als Verunreinigung. Bei der Oxydation wird dieser in Acetaldehyd übergeführt, das mit dem Aceton überdestilliert. Das Acetaldehyd verbraucht gleich dem Aceton unter Jodoformbildung Jod. Das Acetaldehyd lässt sich indessen durch Umdestillation mit Natronlauge und Wasserstoff-superoxyd entfernen. Durch die Bestimmung des Jodverbrauches in dem so erhaltenen Destillat erhalten wir von dem *wirklichen* Acetongehalt Kenntnis. Wie wir aus dem Versuche Nr. 1 sehen, finden sich nicht mehr als im Durchschnitt 7,65 ccm von den zugesetzten 15,2 ccm. Von diesen 15,2 ccm sind indessen 3,2 freies Aceton. Da nun das freie Aceton unter den obwaltenden Umständen nicht angegriffen wird, geht folglich die Acetessigsäure bei der Oxydation teilweise verloren. Zieht man das schon anfänglich in der Lösung befindliche Aceton, 3,2 ccm ab, so verbleiben also 4,45 ccm. Nun fanden sich aber in der Lösung 12 ccm Acetessigsäure. Der Verlust beträgt folglich etwa 63 %.

Setzt man also die Chromatschwefelsäure *vor* Anfang des Destillationsprozesses hinzu, so resultiert dieses von SALÉN angegebene Verfahren in einem beträchtlichen Verlust von Acetessigsäureaceton, indem ungefähr 60 % verloren gehen. Setzt man dagegen das Chromat nach meinem Vorschlag *erst* hinzu, *wenn die Destillationsflüssigkeit bis zum beginnenden Kochen erhitzt ist*, so findet man das Acetessigsäureaceton quantitativ wieder. Der Grund hierfür ist der, dass die Acetessigsäure bei der Erhitzung *vor* dem Chromatzusatz sich vollständig in Aceton zerspalten kann und dass das einmal gebildete Aceton nicht von der Chromatschwefelsäure angegriffen wird.¹⁾ Setzt man das Chromat *vor* dem Beginn der Destillation hinzu, so wird die Acetessigsäure als solche an-

¹⁾ S. S. 354.

gegriffen und unterliegt zu einem bedeutenden Teil der sogen. Säurespaltung oder wenigstens einer solchen Zersetzung, die keine Acetonbildung veranlasst. Diese verschiedenen Reaktionen werden durch folgende Reaktionsformeln klargelegt:

1. $\text{CH}_3\text{CO} \cdot \text{CH}_2\text{COOH} = (\text{CH}_3)_2\text{CO} + \text{CO}_2$ Acetonspaltung bei Erhitzung in saurer Lösung.

2. $\text{CH}_3\text{CO} \cdot \text{CH}_2\text{COOH} + \text{H}_2\text{O} = 2 \text{CH}_3\text{COOH}$ Essigsäurespaltung bei Erhitzung mit Chromatschwefelsäure.

Das Verhältnis der Acetessigsäure zur Chromatschwefelsäure ist sehr bemerkenswert, aber keineswegs einzig dastehend, indem bei einem anderen Oxydationsmittel, nämlich dem Permanganat, das gleiche Verhältnis stattfindet.¹⁾ Auf die letztere Reaktion habe ich übrigens eine Methode zu getrennten Bestimmungen der Acetessigsäure und des freien Acetons im Harn ausgearbeitet.²⁾

In den obenangeführten Versuchen habe ich eine Konzentration von Chromat und Schwefelsäure angewendet, die von der von SALÉN vorgeschlagenen abweicht. Ferner sind Versuche direkt mit der Acetessigsäurelösung ohne vorhergehende Behandlung mit Bleiessig und Ammoniak ausgeführt worden. Nach dem von mir gemachten und in dieser Beziehung auch von SALÉN befolgten Vorschlag soll der Harn nach Fällung mit Bleiessig und Filtrierung über Nacht verwahrt und erst nach erneuerter Filtrierung der Destillation unterzogen werden. Es ist ja keineswegs undenkbar, dass diese Vorbehandlung gleichzeitig mit der langen Verwahrung eine bedeutende Acetonspaltung der Acetessigsäure zur Folge haben und damit die Ausbeute verbessern kann. In einer früheren³⁾ Arbeit habe ich zwar gezeigt, dass die Acetessigsäure im Harn, bei Zimmertemperatur verwahrt, ziemlich haltbar ist, dass dieses aber auch bei Anwesenheit von Bleiessig und Ammoniak der Fall ist, lässt sich nicht a priori annehmen. Zur Klarlegung der Sache habe ich einige Versuche mit mit Glykose und Acetessigsäure versetztem normalem Harn in voller Übereinstimmung mit SALÉNS Vorschrift ausgeführt.

1) 20 ccm Harn + 1 g Glykose + Acetessigsäure (24 ccm Säure + 6,4 ccm Aceton) + 45 ccm Bleiessig + 22,5 ccm H_3N (25 %) + 9 ccm Alaun (10 %) + H_2O ad 500 ccm wurden filtriert (22 Stunden) über Nacht stehen gelassen und von neuem filtriert.

¹⁾ E. LENK, Biochem. Zeitschr. 78, 224 (1916).

²⁾ N. O. ENGFELDT, Zeitschr. f. physiol. Chemie 100, 93 (1917).

30—19173. Acta med. Scandinav. Vol. LII.

250 ccm Filtrat (12 ccm Säure + 3,2 ccm Aceton) + 100 ccm H_2O + 6 ccm H_2SO_4 + 50 ccm Chromatschwefelsäure wurden destilliert, bis 60 ccm zurückblieben. Nach Redestillation mit $\text{NaOH} + \text{H}_2\text{O}_2$ Jodverbrauch: $8,2 \text{ ccm } \frac{n}{10} \text{ Jod } 8,2 - 3,2 = 5 \text{ ccm}$ oder 41 %.

2) dito $8 \text{ ccm } \frac{n}{10} \text{ Jod } 8 - 3,2 = 4,8 \text{ ccm}$ oder 40 %.

3) dito Acetessigsäure (35,2 ccm Säure + 3 ccm Aceton) Jodverbrauch $8,5 \text{ ccm } \frac{n}{10} \text{ Jod } 8,5 - 1,5 = 7 \text{ ccm}$ oder 40 %.

In den obenerhaltenen Werten ist auch der normale Jodverbrauch des Harns miteingerechnet. Unter den angeführten Bedingungen (Redest. mit $\text{NaOH} + \text{H}_2\text{O}_2$) ist derselbe äusserst gering, wirkt aber natürlich *vorteilhaft* auf das Resultat ein.

Als Resultat dieses Versuchs geht somit hervor, dass die Vorbehandlung des Harns sowie die Aufbewahrung keine augenscheinliche Acetonspaltung verursachen, ferner, dass SALÉNS Vorschlag, *das Chromat vor dem Beginn des Destillationsprozesses zuzusetzen, eine ausserordentlich unglückliche Vorschrift ist, die theoretisch unrichtig ist und in der Praxis zu ungefähr 60 % Verlust an Acetessigsäure führt. Berücksichtigen wir ferner, dass die Acetessigsäure das dominierende (90 %) des sogen. Gesamtacetons ist, so geht hieraus hervor, dass der SALÉNSche Vorschlag mit einem wahrscheinlichen Verlust von etwa 50 % an Gesamtaceton arbeitet.*

Die Einwirkung des Chromats auf die β -Oxybuttersäure.

Schon 1884 zeigten KÜLZ¹⁾ und MINKOWSKI,²⁾ dass die β -Oxybuttersäure durch Oxydation mit Chromsäure in Aceton übergeführt wird. Auf dieser, auch von anderen gemachten Beobachtung hat dann, wie bekannt, SHAFFER³⁾ seine quantitative Methode zur Bestimmung der β -Oxybuttersäure im Harn ausgearbeitet. Eine vollständig quantitative Ausbeute erhält man jedoch nicht, indem die β -Oxybuttersäure bei der Oxydation auch auf andere Weise angegriffen wird. So haben SHAFFER-MARRIOTT⁴⁾ bewiesen, dass die β -Oxybuttersäure bei

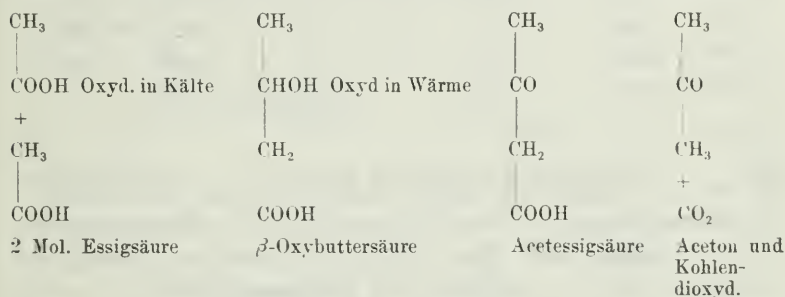
¹⁾ E. KÜLZ, Zeitschr. f. Biologie 20, 165 (1884).

²⁾ O. MINKOWSKI, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakologie 18, 35 (1884).

³⁾ PH. SHAFFER, Journ. of biol. Chemistry 5, 211 (1908).

⁴⁾ PH. SHAFFER u. M. MARRIOTT, Journ. of biol. Chemistry 16, 265 (1913-14).

einer grösseren Menge Chromat in Essigsäure übergeht. Betreffend das Verhältnis der β -Oxybuttersäure zur Chromatschwefelsäure hat VAN SLYKE¹⁾ kürzlich die interessante Beobachtung gemacht, dass, wenn die Chromatschwefelsäure eine längere Zeit bei *Zimmertemperatur* auf die β -Oxybuttersäure einwirken darf, beinahe ausschliesslich Essigsäurebildung stattfindet, dass dagegen, wenn die Chromatschwefelsäure bei Siedetemperatur einwirken darf, sich Aceton in beträchtlicher Menge bildet, ja VAN SLYKE fand sogar, dass die Acetonbildung eine bedeutendere wurde, wenn der kochenden β -Oxybuttersäurelösung Chromat zugesetzt wurde, als wenn diese unmittelbar vor der Erhitzung, somit während die Lösung noch kalt war, zugesetzt wurde. VAN SLYKE erklärt die verschiedenen Reaktionen nach folgenden Formeln:



Wir haben somit eine Stütze für die Annahme, dass SALÉNS Vorschrift, das Chromat zu der kalten Lösung zuzusetzen, nicht so ganz ohne Bedeutung ist, indem das Verfahren die Ausbeute an Aceton aus der β -Oxybuttersäure herabsetzt. Die eben erwähnte Untersuchung VAN SLYKES zeigt indessen einen verhältnismässig geringen Unterschied in der Ausbeute, ob nun das Chromat zugesetzt wird, nachdem die Lösung ins Sieden gekommen ist, oder bevor die Erhitzung begonnen hat. Die Differenz war mit 3 % zugunsten des ersteren Verfahrens. Die von mir selbst zur Ermittlung dieser Sache ausgeführten Versuche haben eine etwas höhere Differenz gezeigt, nämlich etwa 7 %.

Ich stelle indessen fest, dass das SALÉNSche Verfahren, das Chromat vor Beginn des Destillationsprozesses hinzuzusetzen, bei der Oxydation der β -Oxybuttersäure an sich unvorteilhaft auf die Acetonausbeute einwirkt.

¹⁾ VAN SLYKE, Journ. of biol. Chemistry 32, 455 (1917).

Bevor ich auf die experimentelle Ermittlung der Funktion des SALÉNSchen Verfahrens betreffend die Ausbeute an β -Oxybuttersäure übergehe, will ich erst der Orientierung wegen das Resultat einer Untersuchung über die oxydative Zersetzung der β -Oxybuttersäure bei der An- und Abwesenheit von Ammoniumsulfat vorlegen.

Die Oxydation bei der Abwesenheit von Ammoniumsulfat.

40,2 mg β -Oxybuttersäure (als Ca-Zn-Salz) + 350 ccm H_2O + 2 ccm H_2SO_4 + 50 ccm Chromatschwefelsäure (nach SALÉN) wurden destilliert.

Nach	5 Min. Dest.:	6,7 ccm $\frac{n}{10}$ Jod	Ausbeute	28,9 % nach 5 Min.
» weiteren 5 »		4,4 » » »		47,9 % » 10 »
» » 5 »		2,1 » » »		56,9 % » 15 »
» » 5 »		1,4 » » »		63 % » 20 »
» » 5 »		0,1 » » »		63,4 % » 25 »
14,7 » » » Gesamtausbeute				63,4 %.

Dito.

Nach	10 Min. Dest.:	11,1 ccm $\frac{n}{10}$ Jod	Ausbeute	47,9 % nach 10 Min.
» weiteren 10 »		3,5 » » »		63 % » 20 »
» » 10 »		0		
14,6 » » » Gesamtausbeute				63 %

Dito.

Nach	10 Min. Dest.:	11,3 ccm $\frac{n}{10}$ Jod		
» weiteren 10 »		3,1 » » »		
» » 10 »		0		
14,4 » » » Gesamtausbeute				62,1 %.

Die Oxydation bei der Anwesenheit von Ammoniumsulfat.

40,2 mg β -Oxybuttersäure + 12,5 ccm H_2N (25 %) + 337,5 ccm H_2O + 6 ccm H_2SO_4 + 50 ccm Chromatschwefelsäure (nach SALÉN) wurden destilliert.

Nach	10 Min. Dest.:	4,8 ccm $\frac{n}{10}$ Jod	Ausbeute	20,7 % nach 10 Min.
» weiteren 10 »		5,1 » » »		42,7 % » 20 »
» » 10 »		4,8 » » »		63,4 % » 30 »
» » 10 »		2,8 » » »	(60 % Rückstand)	75,5 % » 40 »
» » 5 »		0,8 » » »	(40 % »)	78,7 % » 45 »
18,3 » » » Gesamtausbeute				78,7 %.

Dito.

Nach	10 Min. Dest.:	4,7 ccm	$\frac{n}{10}$ Jod			
› weiteren	10 › ›	5 › › ›				
› ›	10 › ›	4,8 › › ›				
› ›	10 › ›	2,7 › › ›			(60 ccm Rückstand)	
› ›	5 › ›	<u>0,9</u> › › ›			(40 › › ›)	
		18,1 › › ›			Gesamtausbeute	78 %.

40,2 mg β -Oxybuttersäure + 12,5 ccm H_3N (25 %) + 287,5 ccm H_2O + 6 ccm H_2SO_4 + 100 ccm Chromatschwefelsäure (5 g $K_2Cr_2O_7$ + 10 g H_2SO_4 + 95 g H_2O) wurden destilliert.

Nach	10 Min. Dest.:	9,9 ccm	$\frac{n}{10}$ Jod	Ausbeute	42 % nach 10 Min.
› weiteren	10 › ›	5,5 › › ›			66,4 % › 20 ›
› ›	10 › ›	1,7 › › ›			73,8 % › 30 ›
› ›	10 › ›	<u>0,1</u> › › ›			74,2 % › 40 ›
		17,2 › › ›			Gesamtausbeute 74,2 %.

Prüfen wir diese Analysen näher, so finden wir, dass die β -Oxybuttersäure bei *Abwesenheit* von Ammoniumsulfat in 20 Minuten vollständig zersetzt wird. Die Ausbeute ist in dessen bei der vorhandenen Konzentration von Chromatschwefelsäure niedrig, und zwar ungefähr 63 %. Ausserordentlich interessant ist das Resultat, wenn derselbe Versuch bei *Anwesenheit* von Ammoniumsulfat ausgeführt wird, ein Verhältnis, das bei der Analyse des Harns infolge der nötigen Vorbehandlung desselben mit Bleiessig und Ammoniak stattfindet. Wir finden hier, wie sich die Oxydation in einem hohen Grade verlangsamt, die *Acetonbildung geht während der ganzen Destillation einigermassen gleichförmig vor sich, ja es zeigt sich mit gewissen Schwierigkeiten verbunden, dieselbe vollständig durchzuführen; die Acetonbildung findet noch statt, wenn 60 ccm zurückbleiben.*

In einer früheren ¹⁾ Arbeit habe ich schon Gelegenheit gehabt, die Aufmerksamkeit auf den Einfluss zu richten, den die Anwesenheit von Ammoniumsulfat auf die Oxydationsfähigkeit der Chromatschwefelsäure hat. Ich wies dort nach, dass die Anwesenheit desselben unter gewissen Umständen

¹⁾ N. O. ENGFELDT, Zeitschr. f. physiol. Chemie 99. 821 (1917).

(kleinere Mengen Chromat) die oxydative Einwirkung der Chromsäure auf die β -Oxybuttersäure beinahe vollständig aufheben könne. Der Grund der fraglichen Erscheinung ist sicher in einer Herabsetzung des Dissociationsgrades zu suchen. Wir finden dagegen in dem vorliegenden Falle ein ganz entgegengesetztes Resultat, indem wir bei Anwesenheit von Ammoniumsulfat einen höheren Acetonwert erhalten, als bei Abwesenheit desselben. Dieser Widerspruch ist jedoch nur ein scheinbarer. Bei einer niedrigeren Konzentration der Chromatschwefelsäure, die an sich bei der Destillation eine *beinahe* quantitative Ausbeute an Aceton gibt, hebt das Ammoniumsulfat die Oxydationsfähigkeit der Chromsäure beinahe vollständig auf — *die β -Oxybuttersäure bleibt intakt*. Haben wir dagegen eine grössere Konzentration der Chromatschwefelsäure, so findet zwar eine bedeutend schnellere Oxydation der β -Oxybuttersäure statt, andererseits geschieht dieses aber auf Kosten der Acetonausbeute, indem gleichzeitig eine Essigsäurespaltung zustande kommt. Die Anwesenheit von Ammoniumsulfat hat in dem vorliegenden Falle zur Folge, dass die oxydative Einwirkung der Chromatschwefelsäure etwas abgestumpft wird, mit dem Resultat, dass die Oxydation zwar nicht gehoben, aber verlangsamt wird und zugunsten einer höheren Ausbeute an Aceton stattfindet.

Schliesslich habe ich auch einen Versuch mit β -Oxybuttersäure bei Anwesenheit von Ammoniumsulfat und der totalen Menge Chromatschwefelsäure, die ich in den Vorschriften für meine Methode angegeben habe, gemacht. Wir finden hier, dass eine Vermehrung der Konzentration der Chromatschwefelsäure der Einwirkung des Ammoniumsulfates entgegenwirkt. Die Zerspaltung der β -Oxybuttersäure geht bedeutend schneller, innerhalb 20 Min. ist der grössere Teil beeinflusst, und nach 30 Min. ist so gut wie alles zerspalten. Die Ausbeute beträgt ungefähr 74 %.

Der Übersichtlichkeit wegen habe ich die Resultate dieser Untersuchungen in der untenstehenden Kurve zusammengeführt.

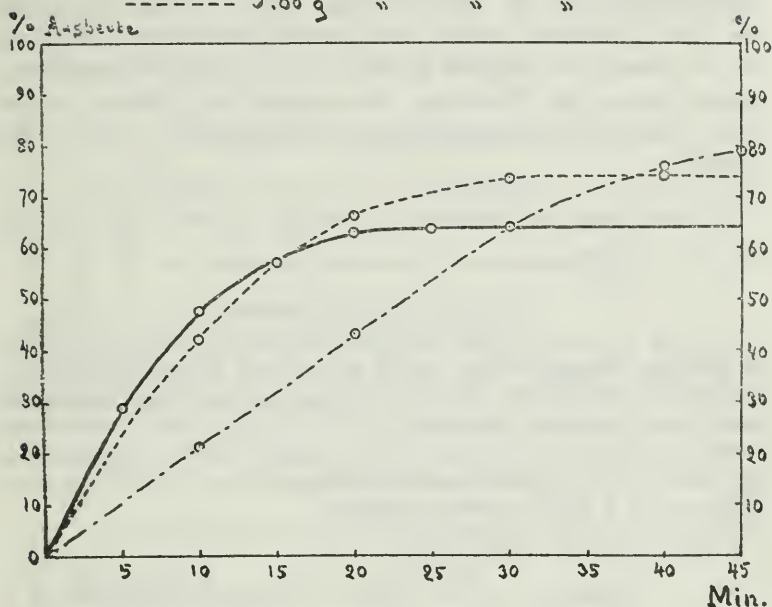
Ich gehe nun zu der eigentlichen Prüfung der Acetonausbeute bei der Oxydation der β -Oxybuttersäure nach dem SALÉNSCHEN Verfahren über.

Wir bemerken da vor allem, dass die Destillation im Verlaufe von 35–40 Min. und mit einer solchen Intensität durch-

40.2 mg. β -Oxybuttersäure.—— 3.75 g $K_2Cr_2O_7$, ohne Am_2SO_4

- - - - " " mit "

- - - - 5.00 g " " "



geführt sein soll, dass nach Verlauf der angegebenen Zeit nur 60—70 ccm zurückbleiben. Diese Vorschrift ist von dem Gesichtspunkte aus unglücklich befunden, dass hierfür ein so starkes Sieden erforderlich ist, dass die effektive Abkühlung des Destillates aufs Spiel gesetzt wird. Es hat sich auch gezeigt, dass die Acetonausbeute bei dieser heftigen Destillation eine geringere ist, als wenn dieselbe vorsichtig im Verlauf von etwa 50 Min. ausgeführt wird. Aus den eben vorgelegten Versuchen ist auch hervorgegangen, dass die Acetonbildung während der ganzen Destillation vor sich geht, sowie dass die Oxydation der β -Oxybuttersäure sich unter den angegebenen Bedingungen kaum vollständig durchführen lässt. Auch bei einem Rückstand von 60 ccm hat sich erwiesen, dass bei fortgesetzter Destillation eine Acetonbildung zustande kommt. Es ist deshalb von grosser Bedeutung, dass die Destillation so betrieben wird, dass *höchstens* 60 ccm zurückbleiben, aber selbst wenn wir diese Vorschrift befolgen, haben wir keine

sichere Garantie dafür, dass die anwesende β -Oxybuttersäure vollständig zersetzt ist.

Die Resultate der Versuche mit β -Oxybuttersäure unter Beobachtung einer Destillationszeit von 35 Min. und eines Rückstandes von 60 ccm sind hier unten zusammengeführt. Bei den Versuchen wurde ein vorher untersuchter normaler, mit wechselnden Mengen Glykose und β -Oxybuttersäure versetzter sowie mit Bleiessig, Ammoniak und Alaun in den unten angegebenen Proportionen vorbehandelter Harn angewendet.

10 ccm Harn verbrauchten $0,8 \text{ ccm } \frac{n}{10}$ Jod, ein Wert, der von den hier unten angegebenen Resultaten abgezogen ist.

2,01 % β -Oxybuttersäure.

1) 1,25 % Glykose + 20 ccm Harn + 40,2 mg β -Oxybuttersäure + 26 ccm Bleiessig + 13 ccm H_3N (25 %) + 5 ccm Alaun (10 %) + H_2O bis 500 wurden filtriert, bis zum nächsten Tage stehen gelassen und von neuem filtriert.

250 ccm Filtrat + 100 ccm H_2O + H_2SO_4 (in der vorgeschriebenen Menge) + 50 ccm Chromatschwefelsäure (7,5 g $\text{H}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ + 15 g H_2SO_4 + 90 g H_2O) wurden destilliert.

Jodverbrauch: $7,8 \text{ ccm } \frac{n}{10}$ Jod.

2) 2,5 % Glykose + 20 ccm Harn + 40,2 mg β -Oxybuttersäure + 32 ccm Bleiessig + 16 H_3N + 6 Alaun: $8,0 \text{ ccm } \frac{n}{10}$ Jod.

3) 5 % Glykose + 20 ccm Harn + 40,2 mg β -Oxybuttersäure + 45 ccm Bleiessig + 22,5 H_3N + 9 Alaun: $8,1 \text{ ccm } ^1) \frac{n}{10}$ Jod.

4) 10 % Glykose + 20 ccm Harn + 40,2 mg β -Oxybuttersäure + 70 ccm Bleiessig + 35 H_3N + 14 Alaun: $8,3 \text{ ccm } ^1) \frac{n}{10}$ Jod.

Medium: $8,05 \text{ ccm } \frac{n}{10}$ Jod = 69,4 % Ausbeute.

4,02 % β -Oxybuttersäure.

1) 1,25 % Glykose 80,4 mg β -Oxybuttersäure: $16,2 \text{ ccm } \frac{n}{10}$ Jod.

2) 2,5 % „ „ „ „ „ „ 16,6 „ „ „

3) 5 % „ „ „ „ „ „ 16,4¹⁾ „ „ „

4) 10 % „ „ „ „ „ „ 16¹⁾ „ „ „

Medium: $16,3 \text{ ccm } \frac{n}{10}$ Jod = 70,3 % Ausbeute.

¹⁾ Bei fortgesetzter Destillation: Acetonbildung.

8,04 ‰ β -Oxybuttersäure.

1)	1,25 %	Glykose	160,8 mg	β -Oxybuttersäure:	32,8 cem	$\frac{n}{10}$	Jod.
2)	2,5 %				32,6	»	»
3)	5 %				32,4 ¹⁾	»	»
4)	10 %				33 ¹⁾	»	»

Medium: 32,7 cem $\frac{n}{10}$ Jod = 70,5 % Ausbeute.

12,06 ‰ β -Oxybuttersäure.

1)	1,25 %	Glykose	241,2 mg	β -Oxybuttersäure:	48,3 cem	$\frac{n}{10}$	Jod.
2)	2,5 %				49	»	»
3)	5 %				49 ¹⁾	»	»
4)	10 %				48,6 ¹⁾	»	»

Medium: 48,7 cem $\frac{n}{10}$ Jod = 70 % Ausbeute.

Derselbe Versuch wurde mit einer Destillationszeit von etwa 50 Min. und 60 cem Rückstand wiederholt. Von diesen Versuchen beschränke ich mich auf die Wiedergabe von 2 Serien.

4,02 ‰ β -Oxybuttersäure.

1)	1,25 %	Glykose	80,1 mg	β -Oxybuttersäure:	17,2 cem	$\frac{n}{10}$	Jod.
2)	2,5 %				17,5	»	»
3)	5 %				17,4	»	»
4)	10 %				17,8	»	»

Medium: 17,5 cem $\frac{n}{10}$ Jod = 75 % Ausbeute.

8,04 ‰ β -Oxybuttersäure.

1)	1,25 %	Glykose	160,8 mg	β -Oxybuttersäure:	34,8 cem	$\frac{n}{10}$	Jod.
2)	2,5 %				34,6	»	»
3)	5 %				34,1	»	»
4)	10 %				35,1	»	»

Medium: 34,7 cem $\frac{n}{10}$ Jod = 74,8 % Ausbeute.

Besonders bemerkenswert bei diesen sämtlichen Versuchen sind zweifellos die konstanten Ausbeuten. Unter der Voraussetzung eines gleichartigen Verfahrens scheint man bei der Oxydation der β -Oxybuttersäure ganz gleichartige Ausbeuten

¹⁾ Bei fortgesetzter Destillation: Acetonbildung.

zu erhalten, ein Verhältnis, auf das ich späterhin zurückkommen werde. *Der Ausbeuteprozentsatz wechselt jedoch je nach den Versuchsbedingungen.* Bei der Anwendung der SALÉNSchen Vorschrift finden wir, wenigstens in dem Falle, wo wir die Analyse in der kürzest¹⁾ angegebenen Zeit durchführen wollen, eine Ausbeute von etwa 70 %. Bei der Berechnung der Acetonwerte ist SALÉN den von mir angegebenen Berechnungsgründen gefolgt. Er vermindert folglich die erhaltene Anzahl verbrauchte ccm $\frac{n}{10}$ Jod um 1,4 (den Wert des norma-

len Harns²⁾) und multipliziert den Rückstand mit dem Faktor 2. Wie man diesen Faktor erhält, geht aus meinem Bericht S. 318 hervor.

Wir wollen nun zu einer Untersuchung des Resultates übergehen, wenn wir den ebenerwähnten Faktor auch bei dem SALÉNSchen Verfahren anwenden.

Aus dem Vorhergehenden ist hervorgegangen, dass die Ausbeute an Gesamtaceton ungefähr 50 %, die Ausbeute an β -Oxybuttersäure 70 % der wirklichen beträgt. Legt man diese Zahlen der Berechnung zu Grunde, so erhält man die untenstehenden Resultate.

Fall.	Acetessigsäure + 50 %.	β -Oxybuttersäure 70 %.	Gesamtausbeute Aceton %.	Wirklicher Faktor für 1 ccm $\frac{n}{10}$ Jod.	Angewendeter Faktor für 1 ccm $\frac{n}{10}$ Jod.	Fehler %.
1 . .	1 + 1		60	2,83	2	— 41,5
2 . .	1 + 2		63,3	2,69	2	— 34,5
3 . .	1 + 3		65	2,61	2	— 30,5
4 . .	1 + 4		66	2,57	2	— 28,5
5 . .	1 + 5		66,7	2,55	2	— 27,5
6 . .	1 + 10		68,2	2,49	2	— 24,5

Legt man somit auch bei dem SALÉNSchen Verfahren den Faktor 2 der Berechnung der Acetonkörper des Harnes (als Acetessigsäure) zu Grunde, so erhält man Werte, die je nach dem Verhältnis zwischen der Acetessigsäure und der β -Oxy-

¹⁾ Dem Leitgedanken in SALÉN'S Arbeit.

²⁾ Bei der Anwendung des SALÉNSchen Verfahrens auf normalen Harn wird der Wert jedoch ein bedeutend geringerer. Ich habe die Ziffern 0,8—1 gefunden.

buttersäure um 24,5—41,5 % unter die wirklichen heruntergehen.

Prüfen wir indessen SALÉN'S Analysenmaterial noch einmal, so finden wir, wie schon vorher hervorgehoben, eine recht gute Übereinstimmung zwischen den nach meiner und den nach seiner Vorschrift ausgeführten Analysen. Wie diese Übereinstimmung indessen zu erklären ist, bin ich nicht im stande befriedigend zu beantworten, und dies um so weniger, da die Resultate der von mir mit pathologischem Harn ausgeführten Parallelanalysen nach beiden Methoden als weiterer Belag für die Richtigkeit meiner in nebenstehender Tabelle vorgenommenen Ermittlung dienen können.

Analysen pathologischen Harnes.

Fall 1. Diabet. Harn sp. Gew. 1,035, sauer, Zucker: 8 %, Eiweiss: 0.

Nach ENGFELDT: 25 ccm $\frac{n}{10}$ Jod.

» SALÉN: 20,2 » » Unterschied 4,8 = — 23,7 %.

Fall 2. Diabet. Harn sp. Gew. 1,029, sauer, Zucker: 3,8 %, Eiweiss: 0.

Nach ENGFELDT: 6,6 ccm $\frac{n}{10}$ Jod

» SALÉN: 5 » » Unterschied 1,6 = — 32 %.

Fall 3. Diabet. Harn sp. Gew. 1,042, sauer, Zucker: 9 %, Eiweiss: 0.

Nach ENGFELDT: 15,4 ccm $\frac{n}{10}$ Jod

» SALÉN: 12,3 » » Unterschied 3,1 = — 25,2 %.

Fall 4. Kuhharn sp. Gew. 1,041, sauer, Zucker: 0, Eiweiss: 0.

» Gesamtaceton » 22 ccm $\frac{n}{10}$ Jod, wovon 5 ccm $\frac{n}{10}$ Jod präformiertes.

Nach ENGFELDT: 36,5 ccm $\frac{n}{10}$ Jod

» SALÉN: 24,7 » » Unterschied 11,8 = — 48 %.

Fall 5. Kuhharn sp. Gew. 1,034, sauer, Zucker: 0, Eiweiss: 0.

» Gesamtaceton » 3 ccm $\frac{n}{10}$ Jod, wovon 0,7 ccm $\frac{n}{10}$ Jod präformiertes.

Nach ENGFELDT: 5 ccm $\frac{n}{10}$ Jod

» SALÉN: 3,5 » » Unterschied 1,5 = — 43 %.

Klinische Methode zur Bestimmung der Acetonkörper des Harns.

In dem von mir in meiner früher angeführten Arbeit vorgelegten Vorschlag zu einem Verfahren für die Bestimmung sämtlicher Acetonkörper des Harns ist eine Destillationszeit von etwa $1\frac{1}{2}$ Stunden vorgesehen. Zweifellos wäre es vom klinischen Gesichtspunkt aus ein nicht geringer Vorteil, wenn die Zeit zur Durchführung der Analyse in wesentlichem Grade beschränkt werden könnte. Zu diesem Zweck habe ich eine neue Umarbeitung der fraglichen Methode vorgenommen, die in einem für klinische Zwecke bestimmten Verfahren resultiert, nach welchem sämtliche Acetonkörper des Harns nach einer Destillation von 25 Min. — also einer Zeit, die die für eine gewöhnliche Acetonbestimmung erforderliche nicht wesentlich übersteigt — bestimmt werden können. Auch die für die Fällung des Traubenzuckers nötige Vorbehandlung des Harnes habe ich einer erneuten Revision unterzogen und habe auch für diese Operation eine wesentliche Vereinfachung erreichen können. Einige die Bestimmung beeinflussende wichtige Fehlerquellen werden noch zum Gegenstand einer Ermittlung gemacht werden.

Die Vorbehandlung des Harns.

Schon im Vorhergehenden habe ich gezeigt, welchen bedeutenden Einfluss die Anwesenheit von Ammoniumsulfat auf die Oxydationsfähigkeit der Chromsäure ausübt (Kurve S. 327). Wir sehen dort, wie die Anwesenheit desselben u. a. die Zersetzung der β -Oxybuttersäure in hohem Grade *verlangsamt*.

Von dem Gesichtspunkte des Zustandekommens einer schnellen Oxydation aus wäre es folglich von grosser Bedeutung, wenn die Ammoniakmenge bei der Vorbehandlung des Harns wesentlich beschränkt werden könnte. Meine Versuche zur Erzielung dieser Möglichkeit haben auch gezeigt, dass die Ammoniakmenge bedeutend beschränkt werden kann, ohne die Fällung des Traubenzuckers dadurch aufs Spiel zu setzen.

1) 5 % Zucker: 20 cem Harn + 1 g Glykose + 40 cem Bleiessig + 8 cem H_3N (25 %) + 8 cem Alaun (10 %) + H_2O bis 500 cem wurden nach 30 Min. filtriert.

Filtrat + Fehling: 0.

2)	7,5 % Zucker:	20 ccm Harn + 1,5 g Glykose:	Filtrat + Fehling:	0.
3)	8 %	20 » » + 1,6 g	+ »	: 0.
4)	8,5 %	20 » » + 1,7 g	+ »	: +.
5)	10 %	20 » » + 2 g	+ »	: +.

Bei der Destillation des Filtrates von Nr. 2 (7,5 % Zucker) mit Chromatschwefelsäure erhielt ich ein Destillat, das 1 ccm $\frac{n}{10}$ Jod verbrauchte. Bei der Blindprobe mit Harn: 0,9 ccm $\frac{n}{15}$ Jod. Unterschied: 0,1 ccm $\frac{n}{10}$ Jod.

Aus den Versuchen mit mit Traubenzucker in wechselnden Mengen versetztem Harn geht somit hervor, dass 40 ccm Bleiessig, 8 ccm H_3N und 8 ccm Alaun zur Fällung von 20 ccm normalem, bis 8 % Zucker enthaltendem Harn genügen, und ferner, dass die Fällung nach einer Einwirkung von 30 Min. vollständig wird.

Die Versuche beweisen somit, dass nicht nur die Ammoniakmenge in einem wesentlichen Grade beschränkt werden kann, sondern dass dies auch *bei dem Bleiessig* der Fall ist. Ferner finden wir, dass sich bei der Oxydation des Filtrates durch Destillation mit Chromatschwefelsäure jodverbrauchende Substanzen in einer so unbedeutenden Menge bilden, dass wir bei einer eventuellen Analyse ruhig von denselben absehen können. Der angewendete Bleiessig ist nach der amerikanischen Pharmakopöe (180 Bleiacetat, 110 Bleioxyd + Wasser bis ungefähr 1,000 g, sp. Gew. 1,235 bei 25° C.) bereitet. Die Verhältnisse zwischen dem Bleiessig und dem Ammoniak sind so abgepasst, dass das Blei und das Ammoniak ungefähr einander äquivalent sind. Im Verhältnis zu dem Acetatgehalt des Bleiessigs ist dagegen der Ammoniak in bedeutendem Überschuss anwesend. Die Mischung hat alkalische Reaktion und riecht stark nach Ammoniak. Der Bleiessig und der Ammoniak bilden mit einander eine klare Lösung.

Die eben angeführten Versuche sind, wie ersichtlich ist, mit *normalem*, mit Glykose in wechselnden Mengen versetztem Harn ausgeführt. Obschon wir keinen Anlass zu der Annahme haben, dass pathologischer, zuckerhaltiger Harn sich diesbezüglich anders verhalten könnte, habe ich, der Sicherheit

wegen, doch einige Versuche auch mit stark zuckerhaltigem, *diabetischem* Harn ausgeführt. Ich machte hierbei die *analytisch wichtige Entdeckung*, dass der Zucker in einem derartigen Harn sich nach der Bleiessigbehandlung nicht in befriedigender Weise fällen lässt.

In dem normalen Harn finden sich folglich eine oder mehrere Substanzen, die auf diese oder jene Weise bei der Fällung des Zuckers mitwirken. Da wir indessen keinen Anlass zu der Annahme haben, dass eine der in normalem Harn vorkommenden Substanzen in einem diabetischen Harn fehlt, lag der Gedanke nahe, dass die Ursache der fraglichen Erscheinung in einer *quantitativen* Verschiedenheit in den normalen Harnbestandteilen zu suchen sei.

Bei einer zu diesem Zweck vorgenommenen Untersuchung eines stark zuckerhaltigen diabetischen Harnes richtete sich meine Aufmerksamkeit sofort auf den ungewöhnlich niedrigen Gehalt an Mineralbestandteilen, besonders Chlornatrium. In zwei der untersuchten Fälle betrug der Chlornatriumgehalt nur ein Drittel des normalen.

Bei der ersten Betrachtung erschien es wenig wahrscheinlich, dass die Ab- oder Anwesenheit einiger Dezigramm Natriumchlorids einen Einfluss auf die Löslichkeit des Bleiglykots ausüben sollte. Die hier unten angeführten Versuche beweisen indessen, dass die *Anwesenheit löslicher Elektrolyten in Mengen, die nicht wesentlich unter die für den Harn normalen heruntergehen, eine notwendige Voraussetzung für die vollständige Fällung des Traubenzuckers bei der Behandlung mit Bleiessig in ammoniakalischer Lösung in den obenangegebenen Proportionen ist.*

Versuche mit pathologischem Harn.

Fall 1: sp. Gew. 1,035, Zucker 8 %, NaCl 0,43 %.

1) 10 ccm Harn + 8 ccm H_3N + 40 ccm Bleiessig + 8 ccm Alaun + H_2O bis 500 ccm wurden nach 30 Min. filtriert: Fehling: +.

10 ccm Harn + 8 ccm H_3N + 40 ccm Bleiessig + 8 ccm Alaun + H_2O bis 500 ccm wurden nach 2 Stunden filtriert: Fehling: +.

2) 10 ccm Harn + 0,08 g NaCl wurden gefällt und nach 30 Min. filtriert: Fehling: + (äusserst schwach).

3) 10 ccm Harn + 0,15 g NaCl wurden gefällt und nach 30 Min. filtriert: Fehling: 0.

Fall 2: sp. Gew. 1,041, Zucker 9 %, NaCl 0,38 %.

1) 10 ccm Harn wurden gefällt und nach 30 Min. filtriert:
Fehling: +.

10 ccm Harn wurden gefällt und nach 2 Stunden filtriert:
Fehling: +.

2) 10 ccm Harn + 0,08 g NaCl wurden gefällt und nach 30 Min.
filtriert: Fehling: + (äusserst schwach).

10 ccm Harn + 0,08 NaCl wurden gefällt und nach 1 Stunde
filtriert: Fehling: 0.

3) 10 ccm Harn + 0,10 g NaCl wurden gefällt und nach 30 Min.
filtriert: Fehling: + (äusserst schwach).

10 ccm Harn + 0,10 g NaCl wurden gefällt und nach 1 Stunde
filtriert: Fehling: 0.

4) 10 ccm Harn + 0,15 g NaCl wurden gefällt und nach 30 Min.
filtriert: Fehling: 0.

Fall 3: sp. Gew. 1,029, Zucker 3,8 %, NaCl 0,75 %.

1) 20 ccm Harn wurden gefällt und nach 30 Min. filtriert:
Fehling: + (schwach).

20 ccm Harn wurden gefällt und nach 1 Stunde filtriert:
Fehling: 0.

2) 20 ccm Harn + 0,10 g NaCl wurden gefällt und nach 30 Min.
filtriert: Fehling: 0.

Versuche mit Traubenzuckerlösung.

1) 1 g Glykose + 8 ccm H_3N + 40 ccm Bleiessig + H_2O bis
500 ccm: Keine Fällung.

2) 1 g Glykose + 0,3 g NaCl (0,01 norm.)¹⁾ wurden mit Bleiessig
und H_3N gefällt und nach 30 Min. filtriert: Fällung, Fehling: +.

3) 1 g Glykose + 0,6 g NaCl (0,02 norm.) wurden mit Bleiessig
und H_3N gefällt und nach 30 Min. filtriert: Fehling: + (schwach).

4) 1 g Glykose + 0,28 g $CaCl_2$ (0,01 norm.) wurden mit Bleiessig
und H_3N gefällt und nach 30 Min. filtriert: Fehling: +.

5) 1 g Glykose + 0,56 g $CaCl_2$ (0,02 norm.) wurden mit Bleiessig
und H_3N gefällt und nach 30 Min. filtriert: Fehling: + (schwach).

6) 1 g Glykose + 8 ccm H_3N + 40 ccm Bleiessig + 8 ccm
Alaun²⁾ + H_2O bis 500: Fällung, wurden nach 30 Min. filtriert:
Fehling: +.

7) 1 g Glykose + 0,15 g NaCl (0,005 norm.) wurden wie Nr. 6
gefällt und filtriert: Fehling: +.

8) 1 g Glykose + 0,30 g NaCl (0,01 norm.) wurden wie Nr. 6
gefällt und filtriert: Fehling: 0.

9) 1 g Glykose + 0,80 g Na_2SO_4 + 10 H_2O (0,01 norm.) wurden
wie Nr. 6 gefällt und filtriert: Fehling: 0.

¹⁾ Berechnet auf 500 ccm.

²⁾ Der Zusatz von Alaun ist von praktischem Gesichtspunkte bedeutungs-
voll, indem das dadurch gebildete Hydrat die Möglichkeit der Erhaltung eines
klaren Filtrates wesentlich erleichtert.

10) 1 g Glykose + 0,38 g KCl (0,01 norm.) wurden wie Nr. 6 gefällt und filtriert: Fehling: 0.

11) 1 g Glykose + 0,14 g CaCl_2 (0,005 norm.) wurden wie Nr. 6 gefällt und filtriert: Fehling: +.

12) 1 g Glykose + 0,28 g CaCl_2 (0,01 norm.) wurden wie Nr. 6 gefällt und filtriert: Fehling: 0.

Die hier angeführten Versuche mit der Traubenzuckerlösung sind von recht grossem Interesse und bringen weitere Aufklärung in der Sache.

Zuerst bemerken wir das vom analytischen Gesichtspunkt aus Wichtige, dass die Glykose nicht von Bleiessig und Ammoniak in den angegebenen Verhältnissen gefällt wird. Man erhält eine vollständig klare Lösung. Bei der Erhitzung koaguliert dieselbe irreversibel unter Entstehung eines schwach rotfarbigen Koagulums.

Haben wir dagegen bei der Bleiessigbehandlung Neutralsalze ¹⁾ (Na, K, Ca) auch in sehr geringer Menge anwesend, so entsteht *unmittelbar* eine Fällung, die unter gewissen Verhältnissen alles anwesende Bleiglykosat enthält. Nach Auswaschen mit dest. Wasser zeigt sich das ausgefällte Bleiglykosat nicht von neuem in Wasser löslich. Die Erklärung der fraglichen Erscheinung scheint auch ziemlich nahe zu liegen. Ich richte hierbei die Aufmerksamkeit zuerst auf die allgemeine Herabsetzung der Löslichkeit der Nichtelektrolyten, die die Anwesenheit von Neutralsalzen ausübt. Die von EULER ²⁾ festgestellte Reihenfolge der Elektrolyten bezw. Ionen für die Lösungsherabsetzung der Nichtelektrolyten finden wir bei den Kolloiden wieder und macht sich dort in einem noch höheren Grade geltend. Berücksichtigen wir nun, dass die Bleiglykosatlösung beim Erhitzen koaguliert, ferner dass ihre Fällbarkeit eine augenscheinliche Einwirkung selbst durch die geringsten Spuren Neutralsalze erfährt und dass der Niederschlag sich später nicht in Wasser lösen lässt, so liegt die Annahme nahe, dass der Dispersionsgrad der in Lösung befindlichen Bleiglykosats von der Grössenreihe ist, dass es am ehesten den Suspensionskolloiden gleichzustellen ist. Eine quantitative Ermittlung wäre höchst wünschenswert gewesen, dieselbe wird jedoch in einem hohen Grade dadurch erschwert, dass

¹⁾ Auch Nitrate und Acetate.

²⁾ EULER, Zeitschr. f. physik. Chemie 31 360 (1899), do 49 303 (1904).

EULER und SVANBERG, K. Svenska Vet. Ak. Arkiv för Kemi. Mineralogi och Geologi B. 6 H. 14 (1917).

in dem vorliegenden Fall die Verhältnisse besonders kompliziert sind.

Gestützt auf die hier oben angeführten Tatsachen, lege ich deshalb folgenden Änderungsvorschlag zum Verfahren bei der Vorbehandlung des Harnes vor.

20 ccm Harn — mit über 7,5 %, Zucker 10 ccm — werden mit 1 ccm 30 proz. NaCl versetzt, mit ungefähr 200 ccm Wasser verdünnt und mit 8 ccm 25 % H_3N , 40 ccm Bleiessig (Pharm. U. S. A.) und 8 ccm 10 % Alaun in der eben genannten Reihenfolge gefällt sowie mit Wasser auf 500 ccm verdünnt. Nach 30 Min. wird die Mischung durch ein genügend grosses, gefaltetes Filter filtriert, wobei zu beobachten ist, dass, wenn das vorher Durchgegangene nicht ganz klar sein sollte, es noch einmal das Filter passieren muss. Das anfänglich vollständig klare, später oft opalisierende Filtrat kann unmittelbar zur Bestimmung des Gehaltes an Acetonkörpern der Destillation unterzogen werden.

Dieser Vorschlag bietet im Verhältnis zu meinem früheren bedeutende Vorteile, vor allem in zeitersparender Beziehung. Der beachtungswerteste Vorteil dürfte jedoch der sein, dass die Vorbehandlung und Destillation des Harnes in einem Zuge durchgeführt werden kann, obschon auch die generelle Anwendung derselben Mengen Fällungsmittel an sich eine Vereinfachung des Verfahrens bedeutet.

Meinem früheren Vorschlage nach sollte nämlich das erhaltene Filtrat bis zum nächsten Tage verwahrt und erst nach wiederholter Filtrierung destilliert werden. Ferner war die Menge der Fällungsmittel nach dem Zuckergehalte in jedem einzelnen Falle berechnet, was ohne Zweifel wenigstens vom Bequemlichkeitsstandpunkte aus seine Nachteile haben kann.

Die Oxydation der β -Oxybuttersäure.

Schon im Vorhergehenden habe ich gezeigt, wie die β -Oxybuttersäure bei der Destillation mit Chromatschwefelsäure unter Bildung von sowohl Essigsäure wie Aceton zersetzt wird. Bei der Gegenwart von Ammoniumsulfat verlangsamt sich der Zersetzungsprozess recht bedeutend. Durch eine Vermehrung der Konzentration entweder der Schwefelsäure oder des Chromates lässt sich jedoch, wie ich schon in einer früheren

Arbeit¹⁾ nachgewiesen habe, die Einwirkung des Ammoniumsulfates aufheben. Je schneller die Oxydation vor sich geht, um so geringer wird indessen die Acetonausbeute. Es hat sich jedoch bei den zahlreichen von mir zur Klarlegung dieser Verhältnisse ausgeführten Versuchen gezeigt, dass bei vollkommen gleichartigen Versuchsbedingungen die Acetonausbeute bemerkenswert konstant bleibt, ganz gleich, ob man mit einer grösseren oder kleineren Menge β -Oxybuttersäure arbeitet. Bei der Wahl der Detailvorschriften für eine etwaige quantitative Methode stehen uns folglich eine nahezu unbegrenzte Anzahl Kombinationsmöglichkeiten zur Verfügung. Die Bedingungen, unter denen die Acetonausbeute in einer verhältnismässig kurzen Zeit die günstigste wird, habe ich auf experimentellem Wege zu finden gesucht. Bei diesen Versuchen, die aus Mangel an Raum hier nicht im einzelnen wiedergegeben werden können, hat sich gezeigt, dass man nicht gern unter eine Destillationszeit von etwa 25 Min. heruntergehen darf. Im entgegengesetzten Falle wird nämlich die Acetonausbeute so gering, dass die Methode bedeutend an Schärfe verliert. Ferner habe ich gefunden, dass eine verhältnismässig starke Verdünnung der Destillationsflüssigkeit zu einer sehr gleichmässigen Ausbeute beiträgt. Der Grund hierfür ist zweifellos der, dass die Konzentration der Chromatschwefelsäure bei der kurzen Destillation eine verhältnismässig geringe Veränderung erleidet. Ich führe folgende Versuche an.

20 ccm Harn, mit 2,5 bzw. 5 % Glykose und 80,4 mg β -Oxybuttersäure versetzt, wurden mit 40 ccm Bleiessig, 8 ccm H_3N (25 %) und 8 ccm Alaun (10 %) gefällt, mit Wasser bis auf 500 ccm verdünnt und 30 Min. stehen gelassen und filtriert.

250 ccm Filtrat²⁾ + 300 H_2O wurden mit wechselnden Quantitäten konz. H_2SO_4 angesäuert, bis zur beginnenden Destillation erhitzt und von dem Scheidetrichter mit 50 ccm Chromatschwefelsäure (5 g $K_2Cr_2O_7$ + 10 g H_2SO_4 + 95 g H_2O) versetzt und die Destillation dann die unten angegebenen Zeiten fortgesetzt.

¹⁾ N. O. ENGFELDT I. c.

²⁾ Hiergegen kann der Einwand erhoben werden, dass beim Messen des Filtrats das Volumen der entstandenen Bleifällung nicht mit in Berechnung gezogen ist. Eine Untersuchung hat gezeigt, dass ihre Gegenwart keine praktische Bedeutung für das Resultat hat. Das eigentliche Gewicht der Fällung beträgt etwa 5. Bei Gegenwart von 5 % Zucker wog die Fällung in wasserfreiem Zustand 12 gr, nahm somit ein Volumen von 2,4 ccm ein. Man kann somit berechnen, dass ihre Anwesenheit die Ausbeute um weniger als 0,5 % erhöhen würde.

Mit 10 ccm Konz. H_2SO_4 .

Nach	10 Min. Dest.:	8,2 ccm $\frac{n}{10}$ Jod	
, weiteren	10 , ,	5,1 , , ,	
, ,	10 , ,	2,5 , , ,	
, ,	10 , ,	0,9 , , ,	
, ,	10 , ,	<u>0,3</u> , , ,	
		17 , , ,	nach 50 Min. Dest.

Mit 12,5 ccm Konz. H_2SO_4 .

Nach	10 Min. Dest.:	10,8 ccm $\frac{n}{10}$ Jod	
, weiteren	10 , ,	4,2 , , ,	
, ,	10 , ,	1,4 , , ,	
, ,	10 , ,	<u>0,3</u> , , ,	
		16,7 , , ,	nach 40 Min. Dest.

Nach	10 Min. Dest.:	11,2 ccm $\frac{n}{10}$ Jod	
, weiteren	10 , ,	3,9 , , ,	
, ,	10 , ,	0,9 , , ,	
, ,	10 , ,	<u>0,0</u> , , ,	
		16,0 , , ,	nach 30 Min. Dest.

Dito.

Nach	25 Min. Dest.:	16 ccm $\frac{n}{10}$ Jod	
, weiteren	5 , ,	<u>0,3</u> , , ,	
		16,3 , , ,	nach 30 Min. Dest.

Dito. Mit 160,8 mg β -Oxybuttersäure und 15 ccm H_2SO_4 .

Nach	25 Min. Dest.:	31 ccm $\frac{n}{10}$ Jod	
, weiteren	10 , ,	<u>1,3</u> , , ,	
		32,3 , , ,	nach 35 Min. Dest.

Dito. Mit 241,2 mg β -Oxybuttersäure und 15 ccm H_2SO_4 .

Nach	25 Min. Dest.:	46,8 ccm $\frac{n}{10}$ Jod	
, weiteren	10 , ,	<u>1,1</u> , , ,	
		47,9 , , ,	nach 35 Min. Dest.

Aus den angeführten Versuchen geht der Einfluss, den eine Erhöhung der Konzentration der Schwefelsäure auf die Oxydation der β -Oxybuttersäure hat, hervor. Mit 10 ccm Schwefel-

säure wird die Ausbeute zwar eine Kleinigkeit besser, als mit 15 ccm, andererseits verläuft die Oxydation aber bei der geringeren Konzentration langsamer als bei der grösseren. Bei einem geringeren Gehalt an β Oxybuttersäure, entsprechend 4 g %, ist die Oxydation in praktischer Beziehung bei einer Konzentration von 15 ccm H_2SO_4 nach 25 Min. vollständig. Dies ist dagegen kaum der Fall, wenn die β -Oxybuttersäure auf 8 bzw. 12 g % entsprechende Quantitäten erhöht wird. Infolgedessen habe ich zur Durchführung der Analyse die Konzentration 17 ccm Schwefelsäure gewählt, und diese Menge hat sich bei einer Destillationszeit von 25 Min. als für die vollständige Zersetzung der β -Oxybuttersäure genügend erwiesen.

Versuche mit mit Traubenzucker und mit β -Oxybuttersäure in wechselnden Konzentrationen versetztem Harn.

20 ccm normaler Harn wurden mit etwa 200 ccm Wasser verdünnt, mit 8 ccm H_3N (25 %), 40 cm Bleiessig sowie 8 ccm Alaun (10 %) gefällt, mit Wasser auf 500 ccm verdünnt, umgeschüttelt, 30 Min. stehen gelassen und nach dem Umschütteln filtriert.

250 ccm Filtrat + 300 ccm H_2O + 17 ccm H_2SO_4 wurden in einem Destillationsapparat bis zur beginnenden Destillation erhitzt, der Mischung vom Scheidetrichter 50 ccm Chromatschwefelsäure (5 g $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ + 10 g H_2SO_4 + 95 g H_2O) zugesetzt und die Destillation unter kräftigem Kochen und effektiver Abkühlung 25 Min. fortgesetzt: Jodverbrauch: 1 ccm $\frac{n}{10}$ Jod.

Derselbe Harn wurde hierauf mit wechselnden Mengen β -Oxybuttersäure (als Ca-Zn-Salz) sowie mit Traubenzucker versetzt und auf dieselbe Weise behandelt. Die erhaltenen Werte für den Jodverbrauch sind um den für den normalen Harn gefundenen Wert (1 ccm $\frac{n}{10}$ Jod) vermindert.

2,01 % β -Oxybuttersäure.

1,25 % Glykose (20 ccm Harn + 0,25 g Glykose + 40,2 mg β -Oxybuttersäure): 8 ccm $\frac{n}{10}$ Jod 69 %.

2,5 % Glykose (20 ccm Harn + 0,50 g Glykose + 40,2 mg β -Oxybutter-säure): 8,1 ccm $\frac{n}{10}$ Jod 69,9 %.

5 % Glykose (20 ccm Harn + 1 g Glykose + 40,2 mg β -Oxybutter-säure): 7,9 ccm $\frac{n}{10}$ Jod 68,1 %.

7,5 % Glykose (20 ccm Harn + 1,5 g Glykose + 40,2 mg β -Oxybutter-säure): 8 ccm $\frac{n}{10}$ Jod 69 %.

4,02 % β -Oxybuttersäure.

1,25 % Glykose (20 ccm Harn + 0,25 g Glykose + 80,4 mg β -Oxybutter-säure): 16 ccm $\frac{n}{10}$ Jod 69 %.

2,5 % Glykose (20 ccm Harn + 0,50 g Glykose + 80,4 mg β -Oxybutter-säure): 15,9 ccm $\frac{n}{10}$ Jod 68,6 %.

5 % Glykose (20 ccm Harn + 1 g Glykose + 80,4 mg β -Oxybutter-säure): 15,8 ccm $\frac{n}{10}$ Jod 68,1 %.

7,5 % Glykose (20 ccm Harn + 1,5 g Glykose + 80,4 mg β -Oxybutter-säure): 16 ccm $\frac{n}{10}$ Jod 69 %.

8,04 % β -Oxybuttersäure.

1,25 % Glykose (20 ccm Harn + 0,25 g Glykose + 160,8 mg β -Oxybutter-säure): 32 ccm $\frac{n}{10}$ Jod 69 %.

2,5 % Glykose (20 ccm Harn + 0,50 g Glykose + 160,8 mg β -Oxybutter-säure): 31,8 ccm $\frac{n}{10}$ Jod 68,6 %.

5 % Glykose (20 ccm Harn + 1 g Glykose + 160,8 mg β -Oxybutter-säure): 31,7 ccm $\frac{n}{10}$ Jod 68,4 %.

7,5 % Glykose (20 ccm Harn + 1,5 g Glykose + 160,8 mg β -Oxybutter-säure): 32,3 ccm $\frac{n}{10}$ Jod 69,7 %.

12,06 % β -Oxybuttersäure.

1,25 % Glykose (20 ccm Harn + 0,25 g Glykose + 241,2 mg β -Oxybutter-säure): 48,7 ccm $\frac{n}{10}$ Jod 70 %.

2,5 % Glykose (20 ccm Harn + 0,5 g Glykose + 241,2 mg β -Oxybutter-säure): 48 ccm $\frac{n}{10}$ Jod 69 %.

5 % Glykose (20 ccm Harn + 1 g Glykose + 241,2 mg β -Oxybutter
säure): 48,4 ccm $\frac{n}{10}$ Jod 69,6 %.

7,5 % Glykose (20 ccm Harn + 1,5 g Glykose + 241,2 mg β -Oxybutter
säure): 48,9 ccm $\frac{n}{10}$ Jod 70,3 %.

16,08 % β -Oxybuttersäure.

1,25 % Glykose (20 ccm Harn + 25 g Glykose + 321,6 mg β -Oxybutter-
säure): 65,2 ccm $\frac{n}{10}$ Jod 70,3 %.

2,5 % Glykose (20 ccm Harn + 0,5 g Glykose + 321,6 mg β -Oxybutter-
säure): 64,9 ccm $\frac{n}{10}$ Jod 70 %.

5 % Glykose (20 ccm Harn + 1 g Glykose + 321,6 mg β -Oxybutter-
säure): 64,7 ccm $\frac{n}{10}$ Jod 69,8 %.

7,5 % Glykose (20 ccm Harn + 1,5 g Glykose + 321,6 mg β -Oxybutter-
säure): 65,8 ccm $\frac{n}{10}$ Jod 71 %.

Die angeführten Analysen zeigen eine auffallend gute Übereinstimmung, indem ihre Ausbeute zwischen 68,1 und 71 % schwankt. Das Medium von 20 Bestimmungen ist 69,3 %. Der Faktor für die Berechnung der β -Oxybuttersäure aus dem Jodverbrauch ist 2,5 (theoretisch 1,734).

Laut dem angeführten Verfahren ist es somit möglich, die β -Oxybuttersäure nach 25 Min. Destillation quantitativ zu bestimmen.

Die Einwirkung der Adsorption auf die Ausbeute an »Gesamtaceton«.

Sowohl SHAFFER wie MARRIOTT¹⁾ und andere Verfasser, die die hier behandelte Oxydationsmethode zur Bestimmung der Acetonkörper des Harns bearbeitet haben, gehen von der Voraussetzung aus, dass die Ausbeute an Gesamtaceton (Acetessigsäure und präformiertes Aceton) quantitativ wird. Eine direkte Untersuchung zur Feststellung dieses Verhältnisses scheint indessen niemals vorgenommen worden zu sein. Auch ich habe in meiner früheren Arbeit den Einfluss, den die Bleiessigbehandlung auf die Ausbeute an anwesendem »Gesamtaceton« ausübt, übersehen.

¹⁾ l. c.

Später habe ich bei einigen Gelegenheiten die Beobachtung gemacht, dass man nach der Fällung des Harns mit Bleiessig etwas niedrigere Werte für das Gesamtaceton erhält, als wenn man dasselbe einer unmittelbaren Destillation unterzieht. SALÉN¹⁾ führt einen Fall an, wo er gefunden hat, dass der Gesamtacetongehalt nach vorausgegangener Bleiessigbehandlung 0,164 ‰, bei direkter Destillation nach EMBDEN-SCHMITZ dagegen 0,203 ‰ beträgt, eine Differenz also von 25 ‰, wenn man nach dem früheren Werte rechnet. Auf Grund der geringen Quantitäten und in der Erwägung, dass wenigstens die erste Analyse mit 10 ccm Harn ausgeführt ist, können wir diesen Bestimmungen jedoch keinen allzugrossen Wert beimessen.

Der Verlust ist ohne Zweifel der adsorbierenden Einwirkung der Bleifällung auf die anwesenden Acetonkörper zuzuschreiben.²⁾ Ob die Adsorption ihren Einfluss in demselben Grade auf alle drei Acetonkörper ausübt, mag bis auf weiteres dahingestellt bleiben. Bei der Bestimmung der β -Oxybuttersäure ist jedenfalls bei der Berechnung der Ausbeute eine etwaige Adsorptionseinwirkung einbegriffen. Zur Klarlegung der Frage der Einwirkung der Adsorption auf die Ausbeute an Gesamtaceton wurden folgende Versuche gemacht.

Eine etwa 20 % freies Aceton enthaltende Lösung von acetessigsäurem Natrium wurde unmittelbar vor den Versuchen teils der Destillation in schwefelsaurer Lösung, teils Blasen nach FOLIN³⁾ unterzogen.

10 ccm verbrauchten hierbei 9,5 bzw. 2 ccm $\frac{n}{10}$ Jod. Wechselnde Quantitäten der ebengenannten Lösung wurden mit 1 g Glykose, 1 ccm 30 % Chlornatrium versetzt, auf die vorher angegebene Weise mit Ammoniak. Bleiessig und Alaun gefällt und mit Wasser bis zu 500 ccm verdünnt.

250 ccm Filtrat + 350 ccm H_2O + 17 ccm H_2SO_4 wurden 15 Min. destilliert, worauf der Jodverbrauch nach MESSINGER bestimmt wurde.

¹⁾ l. c.

²⁾ Behandelt man verdünnte Acetonlösung mit Ammoniak in der oben angegebenen Konzentration, so findet sich das Aceton auch nach langer Einwirkung quantitativ bei der Destillation in saurer Lösung wieder. Ein Acetonverlust durch eine eventuelle Bildung von Acetonaminen hat sich somit nicht konstatieren lassen. Ebenso verhielt es sich bei der Acetessigsäure.

Als eine weitere Stütze für die Annahme, dass der bei der Bleiessigbehandlung beobachtete Acetonverlust eine Adsorptionserscheinung ist, sei angeführt, dass die Bleisalze sowohl der Acetessigsäure wie der β -Oxybuttersäure löslich sind, und dass man keine unlösliche Bleiverbindung mit Aceton kennt (vergl. die Hg-Salze).

³⁾ O. FOLIN l. c.

1) 40 ccm Lösung = 3,67 ‰ Gesamtaceton:¹⁾ 35 ccm $\frac{n}{10}$ Jod
Verlust 3 ccm, in % 8,3.

2) 20 ccm Lösung = 1,84 ‰ Gesamtaceton: 17,4 ccm $\frac{n}{10}$ Jod
Verlust 1,6 ccm, in % 9,2.

3) 10 ccm Lösung = 0,92 ‰ Gesamtaceton: 8,7 ccm $\frac{n}{10}$ Jod
Verlust 0,8 ccm, in % 9,2.

4) 5 ccm Lösung = 0,46 ‰ Gesamtaceton: 4,35 ccm $\frac{n}{10}$ Jod
Verlust 0,4 ccm, in % 9,2.

5) 2 ccm Lösung = 0,18 ‰ Gesamtaceton: 1,7 ccm $\frac{n}{10}$ Jod
Verlust 0,2 ccm, in % 11,8.

Unter den angeführten Bedingungen erhalten wir somit bei der Bleiessigbehandlung einen Verlust von etwa 9 %. Die Analyse Nr. 5 muss jedoch infolge der kleinen Quanten, um die es sich dort handelt, als recht unsicher betrachtet werden.

Wir wollen nun untersuchen, ob die Resultate gleichartig sind, wenn die Versuche auch mit Harn ausgeführt werden.

Für diese Versuche wurde eine Acetessigsäurelösung angewendet, von der 10 ccm nach der Destillation 9,9 ccm $\frac{n}{10}$ Jod,

beim Blasen 2,1 ccm $\frac{n}{10}$ Jod verbrauchten. Blindprobe mit dem

Harn: 0,2 ccm $\frac{n}{10}$ Jod, hier unten abgerechnet.

Versuche mit 10 ccm Acetessigsäure.

1) 20 ccm Harn + 0 g Glykose (0 %) wurden gefällt und destilliert: 9,2 ccm $\frac{n}{10}$ Jod, Verlust 0,7, in % 7,6.

2) 20 ccm Harn + 0,25 g Glykose (1,25 %) wurden gefällt und destilliert: 9,2 ccm $\frac{n}{10}$ Jod.

20 ccm Harn + 0,25 g Glykose (1,25 %) wurden gefällt und destilliert: 9,1 ccm $\frac{n}{10}$ Jod.

Verlust 0,75, in % 8,2.

¹⁾ Bei der Bearbeitung von 20 ccm Harn.

3) 20 ccm Harn + 0,5 g Glykose (2,5 %) wurden gefällt und destilliert: 9,2 ccm $\frac{n}{10}$ Jod.

20 ccm Harn + 0,5 g Glykose (2,5 %) wurden gefällt und destilliert: 9 ccm $\frac{n}{10}$ Jod.

Verlust 0,8, in % 8,8.

4) 20 ccm Harn + 1 g Glykose (5 %) wurden gefällt und destilliert: 8,9 ccm $\frac{n}{10}$ Jod.

20 ccm Harn + 1 g Glykose (5 %) wurden gefällt und destilliert: 9 ccm $\frac{n}{10}$ Jod.

Verlust 1, in % 10.

5) 20 ccm Harn + 1,5 g Glykose (7,5 %) wurden gefällt und destilliert: 8,8 ccm $\frac{n}{10}$ Jod.

20 ccm Harn + 1,5 g Glykose (7,5 %) wurden gefällt und destilliert: 8,8 ccm $\frac{n}{10}$ Jod.

Verlust 1,1, in % 12,5.

Aus den Versuchen geht hervor, dass der durch die Adsorption verursachte Verlust an »Gesamtaceton« wahrscheinlich in einem gewissen Verhältnis zu der Traubenzuckermenge, oder eher zu dem durch den Traubenzucker gebildeten Bleiglykosat steht.

Bei einer Konzentration von 1,25 % Traubenzucker im Harn ist der Verlust ungefähr 8 %, steigt aber bei einer Erhöhung der Konzentration des Traubenzuckers auf 7,5 % auf 12 %. Auch bei der Abwesenheit von Traubenzucker sind indessen Verluste zu konstatieren, die in dem untersuchten Falle 7,6 % ausmachen. Die Adsorption wird folglich nicht ausschliesslich durch das Bleiglykosat, sondern auch durch andere bei der Bleibehandlung gebildeten Fällungen verursacht. Ferner finden wir, dass der Verlust in keinem Falle die bei den Versuchen anwesende Menge präformierten Acetons überschreitet.¹⁾

¹⁾ Dies könnte möglicherweise darauf hindeuten, dass das präformierte Aceton speziell sich durch die Adsorption beeinflussen lässt. Die mit der Acetonlösung allein vorgenommenen Versuche zeigen indessen, dass der Verlust hier prozentisch eher etwas niedriger als bei Versuchen mit der Acetessigsäure ist.

Versuche mit Acetonlösung.

10 ccm verbrauchten nach der Destillation 8,3 ccm $\frac{n}{10}$ Jod.

Schliesslich kann ich einige Fälle von pathologischem Harn anführen, wo das Gesamtaceton teils nach direkter Destillation in schwach essigsaurer Lösung¹⁾ und teils nach Vorbehandlung mit Bleiessig bestimmt worden ist.

Fall 1. $\frac{3}{2}$ 1919. Menschenharn: sp. Gew. 1,035, sauer, 8 % Zucker.

Direkte Destillation: 8,8 ccm $\frac{n}{10}$ Jod.

Bleiessigbehandlung: 7,8 ccm $\frac{n}{10}$ Jod.

Unterschied 1 ccm = — 12,8 %.

Fall 2. $\frac{5}{2}$ 1919. Menschenharn: sp. Gew. 1,029, sauer, 3,8 % Zucker.

Direkte Destillation: 3 ccm $\frac{n}{10}$ Jod.

Bleiessigbehandlung: 2,8 ccm $\frac{n}{10}$ Jod.

Unterschied 0,2 ccm = — 7 %.

Fall 3. $\frac{5}{2}$ 1919. Menschenharn: sp. Gew. 1,042, sauer, 9 % Zucker.

Direkte Destillation: 5,2 ccm $\frac{n}{10}$ Jod.

Bleiessigbehandlung: 4,7 ccm $\frac{n}{10}$ Jod.

Unterschied 0,5 ccm = — 10,6 %.

Fall 4. $\frac{21}{1}$ 1919. Kuhharn: sp. Gew. 1,041 sauer, Zucker: 0.

Direkte Destillation sowie Redestillation mit NaOH + H₂O₂:
22 ccm $\frac{n}{10}$ Jod.

Bleiessigbehandlung sowie Redestillation mit NaOH + H₂O₂:
20,5 ccm $\frac{n}{10}$ Jod.

Unterschied 1,5 = — 7 %.

1) 20 ccm Acetonlösung + 20 Harn + 0,5 g Glykose wurden gefällt und destilliert: 8 ccm $\frac{n}{10}$ Jod, Verlust 0,3, in % 3,8.

2) 20 ccm Acetonlösung + 20 Harn + 1 g Glykose wurden gefällt und destilliert: 7,8 ccm $\frac{n}{10}$ Jod, Verlust 0,5, in % 6,4.

3) 20 ccm Acetonlösung + 20 Harn + 1,5 g Glykose wurden gefällt und destilliert: 7,5 ccm $\frac{n}{10}$ Jod, Verlust 0,8, in % 10,7.

¹⁾ N. O. ENGFELDT, Skand. Arch. f. Physiologie 32 253 (1918).

Fall 5. $\frac{5}{2}$ 1919. Kuhharn: sp. Gew. 1,034, sauer, Zucker: 0.

Direkte Destillation sowie Redestillation: 3 ccm $\frac{n}{10}$ Jod.

Bleiessigbehandlung: 2,8 ccm $\frac{n}{10}$ Jod.

Unterschied 0,2 = — 7 %.

Fall 6. $\frac{14}{3}$ 1919. Menschenharn: sp. Gew. 1,033, sauer, 4,1 % Zucker.

Direkte Destillation: 18,8 ccm $\frac{n}{10}$ Jod.

Bleiessigbehandlung: 17,5 ccm $\frac{n}{10}$ Jod.

Unterschied 1,1 ccm = — 7,4 %.

Fall 7. $\frac{15}{3}$ 1919. Menschenharn: sp. Gew. 1,032, sauer, 4 % Zucker.

Direkte Destillation: 17,9 ccm $\frac{n}{10}$ Jod.

Bleiessigbehandlung: 16,3 ccm $\frac{n}{10}$ Jod.

Unterschied 1,6 ccm = — 9,8 %.

Fall 8. $\frac{16}{3}$ 1919. Menschenharn: sp. Gew. 1,027, sauer, 3,4 % Zucker.

Direkte Destillation: 14,5 ccm $\frac{n}{10}$ Jod.

Bleiessigbehandlung: 13,1 ccm $\frac{n}{10}$ Jod.

Unterschied 1,4 = — 10,7 %. ¹⁾

Als Resultat dieser Untersuchung geht somit hervor, dass die Bleiessigbehandlung eine, sich allerdings in recht mässigen Grenzen haltende Adsorption des anwesenden Gesamtacetons zur Folge hat. Im grossen ganzen können wir mit einem Verlust von ungefähr 10 % rechnen. Der theoretische Faktor für die Berechnung des Acetongehaltes aus dem Jodverbrauch ist 0,967, ziehen wir den obenangegebenen Verlust mit in Berechnung, so würden wir einen Faktor von rund 1,06 erhalten.

¹⁾ Die bei der Bestimmung des Gesamtacetons im Kuhharn angewendete Technik ist in einer von mir in den Monatsheften f. prakt. Tierheilkunde 26, 350 (1915) veröffentlichten Abhandlung näher beschrieben worden.

Die Bestimmung der »Acetonkörper« des Harns.

Gestützt auf die im Vorhergehenden gelieferte Ermittlung des Verhältnisses der Acetessigsäure wie der β -Oxybuttersäure zur Chromatschwefelsäure sowie unter Berücksichtigung der Adsorption, die die bei der Bleiesigbehandlung entstehende Fällung ausübt, habe ich für die Bestimmung der Acetonkörper des Harns ein in gewissen Beziehungen von meinem früheren Vorschlag abweichendes Verfahren ausgearbeitet.

Der neue Vorschlag bedeutet eine Vereinfachung und vor allem eine bedeutende Zeitersparung. Dies geschieht zwar auf Kosten der Ausbeute, da diese aber konstant bleibt, wird das praktische Resultat nicht aufs Spiel gesetzt. Nach meinem neuen Vorschlag lassen sich sämtliche Acetonkörper des Harnes nach einer Destillation von 25 Min., somit eine Zeit, die die für eine gewöhnliche einfache Bestimmung des »Gesamtacetons« erforderliche, nicht wesentlich überschreitet, bestimmen.

Hier unten erörtere ich nur die Hauptzüge der Methodik, während ich dagegen in der Zusammenfassung eine detaillierte Beschreibung geben werde.

Die Bestimmung der »Acetonkörper« des Harnes, berechnet als Acetessigsäure bzw. β -Oxybuttersäure, durch eine Destillation von 25 Min.

Eine gewisse Menge des nach der Vorbehandlung des Harnes erhaltenen Filtrates wird mit Wasser verdünnt, mit Schwefelsäure versetzt und in einem Destillationsapparat bis zur beginnenden Destillation erhitzt. Hierauf werden von einem Scheidetrichter 50 ccm Chromatschwefelsäure zugesetzt. Dann wird die Destillation 25 Min. fortgesetzt und der Jodverbrauch im Destillat nach MESSINGER bestimmt.

Bei der Berechnung des Resultates haben wir die schon auf S. 318 angegebenen Umstände zu berücksichtigen, also nicht allein die wirklichen Ausbeuten an Aceton von der Acetessigsäure bzw. der β -Oxybuttersäure, sondern auch die Proportionen, in welchen diese Substanzen im Verhältnis zu einander vorkommen. Im Vorhergehenden habe ich gezeigt, dass die Ausbeute an Acetessigsäure auf 90 %, die an β -Oxybuttersäure auf 69 % zu berechnen ist. Die Berechnungen sind in der untenstehenden Zusammenstellung zusammengeführt.

Die Acetonkörper berechnet als Acetessigsäure.

Fall.	Acetessig- säure + 90 %.	β -Oxy- butter- säure 69 %.	Gesamt- ausbeute an Ace- ton %.	Wirklicher Faktor für 1 cem $\frac{n}{10}$ Jod.	Vorgeschlage- ner Faktor für 1 cem $\frac{n}{10}$ Jod.	Fehler % bei Berechnung mit Faktor 2,3.
1 . .	1 +	1	79,5	2,138	2,3	+ 7
2 . .	1 +	2	76	2,237	2,3	+ 2,7
3 . .	1 +	3	74,2	2,291	2,3	+ 0,4
4 . .	1 +	4	73,2	2,322	2,3	— 1
5 . .	1 +	5	72,5	2,345	2,3	— 2
6 . .	1 +	10	76	2,394	2,3	— 4,1

Bei Anwendung des Faktors 2,3 erhalten wir Werte, die im allgemeinen um nur einige Prozente von den wirklichen abweichen. Im Fall 1 beträgt die Abweichung zwar + 7 %, aber auch dieser Fehlerprozentsatz dürfte vom klinischen Gesichtspunkte aus zu ertragen sein (vergl. S. 312). 1 cem $\frac{n}{10}$ Jod repräsentiert also im grossen ganzen 2,3 mg Acetonkörper, berechnet als Acetessigsäure. Falls wir die Acetonkörper als β -Oxybuttersäure berechnen, muss man den Acetessigsäurewert um 2 % erhöhen.

10 cem normaler Harn verbrauchen unter den angegebenen Bedingungen 0,8—1 cem $\frac{n}{10}$ Jod, was, besonders wo es sich um kleine Mengen Acetonkörper handelt, zu berücksichtigen ist.

Vom therapeutischem Gesichtspunkte dürfte angeführt werden können, dass 1 g Acetonkörper etwa 0,8 g Bikarbonat entsprechen.

Getrennte Bestimmungen des »Gesamtacetons« und der β -Oxybuttersäure.

Die Möglichkeit, nach dem verkürzten Verfahren getrennte Bestimmungen für das »Gesamtaceton« und die β -Oxybuttersäure zu machen, stehen uns ebenfalls zu Gebote.

Es hat sich nämlich bei der Untersuchung ergeben, dass bei der hierfür nötigen Destillation vor dem Chromatzusatz die β -Oxybuttersäure trotz der verhältnismässig hohen Konzentra-

auf das Resultat ausüben können, vorgelegt. Die Untersuchung umfasste einige wichtigere Arzneimittel, und als Resultat derselben ging hervor, dass im grossen ganzen nur das Hexametylentetramin in einem höheren Grade störend einwirkt. Das Hexametylentetramin geht zum grossen Teil in unzersetztem Zustand in den Harn über und wird bei der Destillation in saurer Lösung in Formaldehyd zerspalten, der natürlich bei einer eventuellen Acetonbestimmung nach MESSINGER Jod verbraucht. Hierbei findet zwar keine Jodoformbildung statt, indem der Formaldehyd vom Alkalihypoiodit zu Ameisensäure oxydiert wird, bei einer etwaigen Gegenwart von Aceton mit daraus veranlasster Jodoformbildung kann die Anwesenheit von Formaldehyd aber leicht übersehen werden und so zu Irrtümern Veranlassung geben.

Ob eingenommene Arzneimittel auch bei der Bestimmung der β -Oxybuttersäure nach dem Oxydationsverfahren ihren Einfluss geltend machen können, ist noch nicht der Gegenstand einer systematischen Untersuchung gewesen.¹⁾

Eine Substanz dagegen, die einen bedeutenden Einfluss auf das Resultat bei der Oxydation hat, ist der Alkohol.

Der Alkohol kann nicht allein von eingenommenen alkoholischen Getränken herkommen, sondern auch und vor allem von der Alkoholgärung, der zuckerhaltiger diabetischer Harn in einem so hohen Grade ausgesetzt ist.

Besonders bei der eben geschilderten Methode für die gemeinsame Bestimmung sämtlicher Acetonkörper des Harns macht die Anwesenheit des Äthylalkohols ihren Einfluss geltend.

Dies ist indessen in einem geringeren Grade der Fall, wenn die »Gesamtaceton«- und β -Oxybuttersäure-Bestimmungen für sich ausgeführt werden. In dem ersteren Falle wird der Äthylalkohol von der Chromsäure unter Bildung von Acetaldehyd angegriffen, der überdestilliert und bei der Behandlung mit Alkalihypoiodit unter Jodoformbildung Jod verbraucht.

Im letzteren Falle kann der grössere Teil des Alkohols — mindestens 85 % — in das erste Destillat übergehen und übt als solcher keinen Einfluss auf die jodometrische Bestimmung aus — der Alkohol wird nämlich bei gewöhnlicher Temperatur

¹⁾ Eine solche ist geplant und wird das Resultat derselben baldigst vorgelegt werden.

nicht vom Alkalihypoiodit angegriffen. Handelt es sich um kleine Mengen Alkohol, so ist das letztere Verfahren effektiv genug, um den Einfluss desselben auf das Analysenresultat aufzuheben. Hierbei hindert natürlich nichts, dass man beide Destillate in derselben Vorlage aufammelt und im übrigen nach der ersteren Methode verfährt.

Über die Menge Alkohol, die beim Verzehren alkoholhaltiger Getränke in den Harn übergehen kann, liegen verschiedene Untersuchungen vor. Nach ATWATER und BENEDICT¹⁾ erscheinen im Harn des Menschen unter Umständen nur 0.22 % wieder. Zu ähnlichen Resultaten sind VÖLTZ und BAUDREXEL²⁾ gekommen. WIDMARK³⁾ fand, dass beim Einnehmen von Alkohol (21,8 ccm) auf nüchternem Magen die höchste Konzentration im Harn 0,54—0,58 ‰ beträgt. Wenn der Alkohol unmittelbar nach einer kräftigen Mahlzeit genossen wird, war die Konzentration bedeutend niedriger ($\frac{1}{5}$) als beim Genuss auf nüchternem Magen. Wird der Alkohol unmittelbar vor einer kräftigen Mahlzeit genossen, erreicht er gleichfalls nicht eine so hohe Konzentration wie auf nüchternem Magen.

Einige Versuche mit Alkohol in verschiedenen Konzentrationen führe ich hier unten an.

Verfahren 1.

1) 2 mg Alkohol (0,2 ‰)⁴⁾ + 550 ccm H₂O + 17 ccm H₂SO₄ wurden bis zur beginnenden Destillation erhitzt, hierauf 50 ccm Chromatschwefelsäure hinzugesetzt und die Destillation 25 Min. fortgesetzt.

Jodverbrauch: 0,9 ccm $\frac{n}{10}$ Jod.

2) Dito 5 mg Alkohol (0,5 ‰). Jodverbrauch: 2,1 ccm $\frac{n}{10}$ Jod.

3) Dito 20 " (2 ‰). " " " "

Verfahren 2.

1) 20 mg Alkohol (2 ‰) + 600 ccm H₂O + 17 ccm H₂SO₄ wurden 15 Min. destilliert, hierauf wurden 50 ccm Chromatschwefelsäure zugesetzt und die Destillation 25 Min. fortgesetzt. Jodverbrauch:

0,5 ccm $\frac{n}{10}$ Jod.

2) Dito. Jodverbrauch: 0,6 ccm $\frac{n}{10}$ Jod.

¹⁾ W. O. ATWATER and F. G. BENEDICT, Mem. of the nat. acad. of sciences, vol. 8, No 6, s. 235. Washington 1902.

²⁾ W. VÖLTZ u. A. BAUDREXEL, Arch. f. d. ges. Physiol. 138, 85 (1911).

³⁾ E. WIDMARK, Skand. Arch. f. Physiologie 33, 85 (1915).

⁴⁾ Bei Bearbeitung von 10 ccm Harn.

Bei Versuchen nach 1 finden wir somit, dass wir bei Anwesenheit von Alkohol in den von WIDMARK angegebenen Konzentrationen einen 0,08—0,2 % Aceton entsprechenden Jodverbrauch erhalten. Bei höheren Konzentrationen von Alkohol wird der Jodverbrauch, wie aus dem Versuch 3 hervorgeht, verhältnismässig höher. Bei Versuchen nach 2 finden wir den Einfluss des anwesenden Alkohols zum grösseren Teil aufgehoben, obschon es hier in Mengen vorhanden ist, die die von WIDMARK für den Harn angegebenen bedeutend überschreiten.

Die WIDMARKSchen Versuche sind mit gesunden Menschen ausgeführt. Zwar haben wir allen Anlass zu der Annahme, dass die Verbrennung des Alkohols auch bei Diabetici vollständig normal verläuft, ein direkter Versuch zur Klarstellung der Sache ist aber, soweit ich finden konnte, nicht ausgeführt worden. Eine allseitige Ermittlung wäre sicher von Interesse, eine solche liegt aber ausserhalb des Rahmens dieser Untersuchung.

Wie schon im Vorhergehenden angedeutet ist, umfasst diese Untersuchung nur eine Ermittlung, in welchem Masse eingenommener Alkohol auf das Resultat bei der Bestimmung der Acetonkörper des Harns nach dem hier vorgelegten Oxydationsverfahren einwirken kann.

Zur Bestimmung des Alkoholgehaltes im Harn hat WIDMARK¹⁾ eine für den klinischen Gebrauch bestimmte Methode ausgearbeitet, die eine Modifikation der NICLOUXschen²⁾ Dichromatmethode ist. Die WIDMARKSche Methode ist jedoch bei Anwesenheit von Aceton im Harn unanwendbar.

Zum Nachweis des Alkohols im Harn bei Anwesenheit von Aceton bin ich deshalb von folgender Erwägung ausgegangen.

Unterzieht man den Harn eine gewisse Zeit einer Destillation, so geht ausser dem Gesamtaceton auch der grössere Teil des anwesenden Alkohols in das Destillat über. Teilt man das erhaltene Destillat in zwei gleiche Teile und unterzieht den einen Teil der Redestillation mit Chromatschwefelsäure, so wird ein eventuell anwesender Alkohol partiell in Acetaldehyd übergeführt, der nebst dem Aceton überdestilliert. Das auf die angegebene Weise erhaltene Destillat muss folglich bei Anwesenheit von Alkohol im Harn mehr Jod ver-

¹⁾ E. M. P. WIDMARK, Upsala Läkareförenings förhandl. 1914. S. 241.
Dito, Skand. Arch. f. Physiologie 35, 125 (1916).

²⁾ M. NICLOUX, C. r. Soc. Biol. 74, 267 (1913).

brauchen, als das durch direkte Destillation aus dem Harn erhaltene, unter der Voraussetzung jedoch, dass die Chromatschwefelsäure nicht bei der Redestillation das Aceton angreift.

Schon im Vorhergehenden habe ich Gelegenheit gehabt, darauf aufmerksam zu machen, dass das Aceton bei der Destillation mit Chromatschwefelsäure in den für die Bestimmung der Acetonkörper angewendeten Konzentrationen nicht merkbar angegriffen wird.¹⁾ Als eine weitere Stütze hierfür führe ich folgende Analysen an.

1) 10 ccm Acetonlösung + 600 ccm H_2O Dest. 15 Min.: Jodverbrauch: $8 \text{ ccm } \frac{n}{10} \text{ Jod.}$

2) 10 ccm Acetonlösung + 550 ccm H_2O + 17 ccm H_2SO_4 wurden bis zur beginnenden Dest. erhitzt; 50 ccm Chromschwefelsäure wurden hinzugesetzt und die Destillation 15 Min. fortgesetzt: Jodverbrauch: $8 \text{ ccm } \frac{n}{10} \text{ Jod.}$

3) 10 ccm Acetonlösung + 550 ccm H_2O + 17 ccm H_2SO_4 + 50 ccm Chromatschwefelsäure wurden 15 Min. destilliert: Jodverbrauch: $8 \text{ ccm } \frac{n}{10} \text{ Jod.}$

¹⁾ Unter gewissen speziellen Verhältnissen kann der Aceton jedoch von der Chromatschwefelsäure in Essigsäure, Ameisensäure und Kohlenoxyd oxydiert werden. Dies geschieht jedoch nur unter der Voraussetzung, dass die Chromatschwefelsäure geringe Mengen Wasser enthält, und selbst dann kaum, wenn diese nicht bei höherer Temperatur einwirkt. I. BANG nimmt in seinem »Lærebok i Urinanalyse« unter den chemischen Eigenschaften des Acetons die ebenerwähnte Oxydation in Essigsäure, Ameisensäure und Kohlenoxyd bei der Einwirkung von Chromsäure an. Dass diese Reaktion indessen nicht allgemeingültig ist, sondern nur unter besonderen Verhältnissen stattfindet, geht nicht nur aus den S. 354 angeführten Analysen, sondern auch aus folgenden Versuchen hervor.

5 ccm einer Chromatschwefelsäure, durch Mischung von 5 ccm konz. H_2SO_4 und 2 ccm ca. 2,3 % $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ erhalten, wurden mit 2 ccm 1 % Acetonlösung versetzt und 30 Min. bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Die Chromatschwefelsäure veränderte während der Aufbewahrung nicht die Farbe und verbrauchte nach Jodkaliumzusatz genau dieselben Mengen Tiosulfat, wie eine gleichzeitig ausgeführte Blindprobe mit derselben Menge Chromatschwefelsäure. Wird die Mischung von Chromatschwefelsäure und Aceton dagegen erhitzt, so tritt die Reaktion ein, die sich durch eine Farbenveränderung in Grün zu erkennen gibt. Gleichartig sind die Verhältnisse, wenn das Aceton zur Chromsäuremischung nach WIDMARKS Anordnung zur Bestimmung des Alkoholgehaltes des Harns destilliert wird. Wird hierbei die Chromsäuremischung mit kaltem Wasser abgekühlt, so wird die Chromsäure nicht reduziert, sondern man findet sie bei der Titration quantitativ. Wird die Vorlage dagegen nicht während der Destillation nach WIDMARKS ursprünglichem Vorschlag abgekühlt, so wird das Aceton ersichtlich durch die Chromatschwefelsäure beeinflusst. Unter der Voraussetzung, dass die Chromatschwefelsäure während der Destillation abgekühlt wird, wäre die Methode folglich möglicherweise auch zur Bestimmung des Alkoholgehaltes im Harn bei Anwesenheit von Aceton anwendbar.

Die Versuche zeigen, gleichgültig, ob das Chromat vor Anfang des Destillationsprozesses oder nach Ingangsetzung desselben hinzugesetzt wird, dass das anwesende Aceton *nicht* beeinflusst wird.

Von Bedeutung für eine künftige Ermittlung ist auch die Frage über die Ausbeute der jodverbrauchenden Substanzen bei der Oxydation des Alkohols mit Chromatschwefelsäure. Aus Versuchen, die ich jedoch hier nicht anführe, ist hervorgegangen, dass die Menge dieser Substanzen je nach den Versuchsbedingungen wechselt. Verdünnt man die Alkohollösung auf 550 ccm, säuert mit 17 ccm konz. H_2SO_4 , versetzt mit 50 ccm Chromatschwefelsäure und destilliert 15 Min., so erhält man im Durchschnitt für jedes mg Alkohol einen Jodverbrauch von $0,45 \text{ ccm } \frac{n}{10} \text{ Jod}$.

Ich gehe nun zur Untersuchung des leider einzigen klinischen Falles, der mir zur Verfügung gestanden hat, über.

Mann, 41 Jahre, Diabetiker mit Acidosis, befriedigender Allgemeinzustand, $^{13}/_3$ — $^{16}/_3$ 1919 kleine Mengen Alkohol. — 45 ccm Kognak täglich.

Diätliste: Frühstück: Tee mit Sacharin, 2 Eier, 20 g Butter, 1 Esslöffel Öl, 1 Esslöffel Kognak. *Mittag:* Bouillon, 250 g Fisch oder 200 g Fleisch, 15 g Butter, 1 Esslöffel Öl, 1 Esslöffel Kognak, 20 g trocknes Brot. *Zwischenmahlzeit:* Kaffee mit Sacharin, 2 Zwiebäcke. *Abend:* 100 g saure Milch, 2 Eier, 20 g Butter, 1 Esslöffel Öl, 1 Esslöffel Kognak.

1 Flasche Vichywasser pro Tag.

$^{14}/_3$. 200 g Schweinefleisch anstelle des Fleisches.

Analyse des Harns.

1. $^{13}/_3$ — $^{14}/_3$. Tagesmenge: 1625 ccm.

sp. Gew.: 1,033.

Reaktion: sauer.

Zucker: 4,1 %.

Eiweiss: 0.

Destillation und Oxydation des Destillates.

20 ccm wurden destilliert. $^{1}/_2$ Dest.: Jodverbrauch: 18,8 ccm

$\frac{n}{10}$ Jod.

$\frac{1}{2}$ Dest. nach Redestillation mit Chromatschwefelsäure (550 ccm Lösung + 17 ccm H_2SO_4 + 50 ccm Chromatschwefelsäure): Jodverbrauch: 18,9 ccm $\frac{n}{10}$ Jod.

Differenz: 0,1 ccm $\frac{n}{10}$ Jod.

Gesamtaceton und β -Oxybuttersäure.

20 ccm wurden mit Bleiessig usw. gefällt und filtriert.

1) a) 250 ccm + 350 ccm H_2O + 17 ccm H_2SO_4 wurden 15 Min. destilliert: Jodverbrauch: 17,5 ccm $\frac{n}{10}$ Jod = 1,86 % Gesamtaceton, Tagesmenge 3,02 g.

1) b) Nach Zusatz von 50 ccm Chromatschwefelsäure bei 25 Min. Dest.: Jodverbrauch: 50,7 ccm $\frac{n}{10}$ Jod = 12,6 % β -Oxybuttersäure, Tagesmenge 20,62 g.

Gesamtjodverbrauch: 68,2 ccm $\frac{n}{10}$ Jod.

2) 250 ccm Filtrat + 300 ccm H_2O + 17 ccm H_2SO_4 wurden bis zur beginnenden Destillation erhitzt, 50 ccm Chromatschwefelsäure zugesetzt und die Dest. 25 Min. fortgesetzt: Jodverbrauch: 67,9 ccm $\frac{n}{10}$ Jod.

II. $\frac{14}{3}$ — $\frac{15}{3}$. Tagesmenge: 1750 ccm.

sp. Gew.: 1,032.

Reaktion: sauer.

Zucker: 4 %.

Eiweiss: 0.

Destillation und Oxydation des Destillates.

$\frac{1}{2}$ Dest.: Jodverbrauch: 17,9 ccm $\frac{n}{10}$ Jod, $\frac{1}{2}$ nach Redestillation mit Chromatschwefelsäure 18,0 ccm $\frac{n}{10}$ Jod.

Unterschied 0,1 ccm $\frac{n}{10}$ Jod.

Gesamtaceton und β -Oxybuttersäure nach Bleiessigbehandlung.

Nach 1) a) Jodverbrauch: 16,3 ccm $\frac{n}{10}$ Jod = 1,73 % Gesamtaceton. Tagesmenge 3,03 g.

Nach 1) b) Jodverbrauch: 53,6 cem $\frac{n}{10}$ Jod = 13,4 ‰ β -Oxybutter-säure. Tagesmenge 23,45 g.
Gesamtjodverbrauch: 69,9 cem.

Nach 2) Jodverbrauch: 69,5 cem $\frac{n}{10}$ Jod.

III. $15/3$ — $16/3$. Tagesmenge: 2625 cem.

sp. Gew.: 1,027.

Reaktion: sauer.

Zucker: 3,4 %.

Eiweiss: 0.

Destillation und Oxydation des Destillates.

$1/2$ Dest. Jodverbrauch: 14,5 cem $\frac{n}{10}$ Jod. $1/2$ nach Redestillation
mit Chromatschwefelsäure: 14,6 cem $\frac{n}{10}$ Jod.

Unterschied 0,1 cem $\frac{n}{10}$ Jod.

Gesamtaceton und β -Oxybuttersäure nach Bleiessigbehandlung.

Nach 1) a) Jodverbrauch: 13,1 cem $\frac{n}{10}$ Jod = 1,39 ‰ Gesamt-aceton, Tagesmenge: 3,65 g.

Nach 1) b) Jodverbrauch: 43 cem $\frac{n}{10}$ Jod = 10,75 ‰ β -Oxybutter-säure, Tagesmenge 28,22 g.

Gesamtjodverbrauch: 56,1 cem.

Nach 2) Jodverbrauch: 56,2 cem $\frac{n}{10}$ Jod.

Derselbe Patient, Diabetiker, $3/4$ — $6/4$ grössere Mengen Alkohol — 200 cem Kognak täglich.

IV. $3/4$ — $4/4$. Tagesmenge: 1900 cem.

sp. Gew.: 1,031.

Reaktion: sauer.

Zucker: 3,6 %.

Eiweiss: 0.

Destillation und Oxydation des Destillates.

$\frac{1}{2}$ Dest. Jodverbrauch: 11,1 ccm $\frac{n}{10}$ Jod, $\frac{1}{2}$ nach Redestillation
mit Chromatschwefelsäure: 11 ccm $\frac{n}{10}$ Jod.

Differenz: 0,1 ccm $\frac{n}{10}$ Jod.

Gesamtaceton und β -Oxybuttersäure nach Bleiessigbehandlung.

Nach 1) a) Jodverbrauch: 10,1 ccm $\frac{n}{10}$ Jod = 1,1 % Gesamtaceton,
Tagesmenge 2,09 g.

Nach 1) b) Jodverbrauch: 33,2 ccm $\frac{n}{10}$ Jod = 8,3 % β -Oxybuttersäure, Tagesmenge 15,8 g.

Gesamtjodverbrauch: 43,6 ccm $\frac{n}{10}$ Jod.

Nach 2) Jodverbrauch: 44,2 ccm $\frac{n}{10}$ Jod.

V. $\frac{4}{4}$ — $\frac{5}{4}$. Tagesmenge: 1725 ccm.

sp. Gew.: 1,034.

Reaktion: sauer.

Zucker: 3,3 %.

Eiweiss: 0.

Destillation und Oxydation des Destillates.

$\frac{1}{2}$ Dest.: Jodverbrauch: 10,5 ccm $\frac{n}{10}$ Jod, $\frac{1}{2}$ nach Redestillation
mit Chromatschwefelsäure: 10,6 ccm $\frac{n}{10}$ Jod.

Differenz: 0,1 ccm $\frac{n}{10}$ Jod.

Gesamtaceton und β -Oxybuttersäure nach Bleiessigbehandlung.

Nach 1) a) Jodverbrauch: 9,8 ccm $\frac{n}{10}$ Jod = 1,01 % Gesamtaceton,
Tagesmenge 1,79 g.

Nach 1) b) Jodverbrauch: 31,6 cem $\frac{n}{10}$ Jod = 7,9 % β -Oxybutter-säure, Tagesmenge 13,6 g.

Gesamtjodverbrauch: 41,4 cem $\frac{n}{10}$ Jod.

Nach 2) Jodverbrauch: 40,6 cem $\frac{n}{10}$ Jod.

VI. $\frac{5}{4}$ — $\frac{6}{4}$. Tagesmenge: 2000 cem.

sp. Gew.: 1,032.

Reaktion: sauer.

Zucker: 3,4 %.

Eiweiss: 0.

Destillation und Oxydation des Destillates.

$\frac{1}{2}$ Dest. Jodverbrauch: 8,8 cem $\frac{n}{10}$ Jod, nach Redestillation mit Chromatschwefelsäure: 8,8 cem $\frac{n}{10}$ Jod.

Differenz: 0,2 cem $\frac{n}{10}$ Jod.

Gesamtaceton und β -Oxybuttersäure nach Bleiessigbehandlung.

Nach 1) a) Jodverbrauch: 8 cem $\frac{n}{10}$ Jod = 0,818 % Gesamtaceton, Tagesmenge 1,7 g.

Nach 1) b) Jodverbrauch: 27,9 cem $\frac{n}{10}$ Jod = 6,97 % β -Oxybutter-säure, Tagesmenge 13,9 g.

Gesamtjodverbrauch: 35,9 cem $\frac{n}{10}$ Jod.

Nach 2) 36,3 cem $\frac{n}{10}$ Jod.

Bevor ich zu einer näheren Erörterung des hier oben angeführten Analysenmaterials übergehe, will ich erst eine kleine Ermittlung über die Menge Alkohol, die wir im Harn unter der Voraussetzung, dass die Oxydation im Organismus vollkommen normal ist, zu erwarten haben, anstellen.

Durch ATWATER und BENEDICTS¹⁾ sowie VÖLTZ und BAUDREXELS²⁾ Untersuchungen ist hervorgegangen, dass ungefähr $\frac{1}{4}\%$ des eingenommenen Alkohols bei normalen Personen in den Harn übergeht. In dem vorliegenden Falle sind den $\frac{13}{3}$ — $\frac{16}{3}$ täglich ungefähr 20 g Alkohol, den $\frac{3}{4}$ — $\frac{6}{4}$ dagegen ungefähr 100 g eingegeben worden. Wir haben also in dem ersteren Falle mit einer Tagesmenge von ungefähr 50 mg Alkohol im Harn, im letzteren Falle mit einer von ungefähr 250 mg zu rechnen. Berücksichtigen wir ausserdem die Diurese und berechnen diese im Durchschnitt auf 2000 ccm, so erhalten wir eine Konzentration von 0,25 und 1,25 mg auf 10 ccm Harn. Mit dieser Menge ist die Analyse ausgeführt. 0,25 bzw. 1,25 mg Alkohol verbrauchen unter den angeführten Bedingungen nur 0,10 bzw. 0,55 ccm $\frac{n}{10}$ Jod. Setzen wir fortwährend eine

normale Verbrennung des Alkohols voraus, so geht schon aus den eben angeführten Zahlen hervor, dass die Bedeutung des Alkohols für das Analysenresultat eine minimale sein muss.

Gehen wir nun zur Prüfung des Analysenmaterials über, so finden wir, dass die aus dem Harn durch Destillation isolierte Aceton-Alkohollösung in jedem besonderen Falle dieselbe Menge Jod verbraucht, ob man nun die Jodbestimmung direkt in der Lösung oder nach vorheriger Redestillation mit Chromatschwefelsäure ausführt. Der Unterschied beschränkt sich auf höchstens 0,1 ccm $\frac{n}{10}$ Jod und liegt ganz innerhalb des Gebietes der Versuchsfehler.

Wollten wir aus diesem einzigen klinischen Versuch einige allgemeine Schlüsse ziehen, so wären es die, dass *der Diabetiker eingenommenen Alkohol mindestens ebenso vollständig zu verbrennen vermag, wie ein normales Individuum.*

Hieraus folgt natürlich auch, dass man nicht annehmen kann, dass die Alkoholmedikation einen augenscheinlichen Einfluss auf das Analysenresultat bei der Bestimmung der Acetonkörper nach dem hier vorgelegten Oxydationsverfahren ausübt. Eine direkte Stütze für diese Behauptung haben wir in den angeführten Analysen, die beweisen, dass der totale Jodverbrauch des Harns mit bedeutungslosen Differenzen derselbe ist, gleichviel ob das Chromat zugesetzt wird, *nachdem* das

¹⁾ l. c.

²⁾ l. c.

Gesamtaceton bzw. der Alkohol überdestilliert oder *bevor* dieses geschehen ist, sobald die Mischung ins Kochen gekommen ist.

Trotz eifriger Versuche habe ich leider keine Gelegenheit gehabt, mehr als diesen einzigen Fall zu untersuchen. Dieser ist jedoch typisch mit einer recht hochgradigen Acidosis. Individuelle Schwankungen in der Fähigkeit des diabetischen Organismus, Alkohol zu verbrennen, sind zwar denkbar, berücksichtigen wir aber, dass das Resultat der Untersuchung mit demjenigen, das man hat erwarten können, zusammenfällt, so erscheint es weniger wahrscheinlich, dass der untersuchte Fall eine Ausnahme von der Regel bildet.

Was schliesslich den durch Gärung des diabetischen Harns gebildeten Alkohol betrifft, so ist dieser aus quantitativen Gründen bedeutend gefährlicher für das Resultat bei der Bestimmung der Acetonkörper nach dem Oxydationsverfahren. Bei mehreren Gelegenheiten habe ich bei der Bearbeitung diabetischen Harnes die Beobachtung gemacht, dass derselbe sich, besonders zur Sommerzeit, schon an demselben Tage, wo er aufgesammelt wurde, in einer recht heftigen Gärung befand.

Um den Einfluss der Gärung auf das Resultat zu zeigen, habe ich folgende Versuche gemacht.

1) 20 ccm normaler Harn + 1 g Glykose + 0,10 ccm Hefeaufschlammung¹⁾ wurden unmittelbar mit Bleiessig usw. gefällt.

250 ccm Filtrat + 300 H₂O + 17 H₂SO₄ wurden bis zur beginnenden Destillation erhitzt. Nach dem Chromatzusatz 25 Min. Dest.

Jodverbrauch: 0,8 ccm $\frac{n}{10}$ Jod.

2) 20 ccm Harn + 1 g Glykose + 0,10 ccm Hefeaufschlammung wurden 2 Tage bei 25° C. verwahrt, gefällt und destilliert. Jod-

verbrauch: 82,5 ccm $\frac{n}{10}$ Jod.

3) Dito nach Schwefelsäurezusatz 15 Min. destilliert, hierauf das Chromat zugesetzt, und die Destillation 25 Min. fortgesetzt. Jod-

verbrauch: 12 ccm $\frac{n}{10}$ Jod, also 14,5 % der vorhergehenden.

4) 20 ccm Harn + 1 g Glykose + 0,10 ccm Hefeaufschlammung + 0,10 ccm Narkoseäther wurden 2 Tage bei 25° C. aufbewahrt, gefällt

und nach 2 destilliert. Jodverbrauch: 55 ccm $\frac{n}{10}$ Jod.

¹⁾ Die Gärfähigkeit der Hefe ist kontrolliert worden!

5) Dito nach 3 destilliert. Jodverbrauch: 7,1, also 13% der vorhergehenden.

6) 20 ccm Harn + 1 g Glykose + 0,10 ccm Hefeaufschlammung + 0,10 ccm Toluol (5 %) 2 Tage bei 25° C. aufbewahrt, gefällt und nach 2 destilliert. Jodverbrauch: 0,8 ccm $\frac{n}{10}$ Jod.

7) Dito nach 3-tägiger Verwahrung. Jodverbrauch: 0,8 ccm $\frac{n}{10}$ Jod.

8) 150 ccm Harn + 2,25 g Glykose + 0,15 ccm Toluol (1 %), 2 Tage bei 25° C. aufbewahrt. 20 ccm gefällt und destilliert. Jodverbrauch: 10 ccm $\frac{n}{10}$ Jod.

9) 50 ccm Harn + 1 g Glykose + 0,125 ccm Toluol (2,5 %), 3 Tage bei 25° C., 20 ccm wurden gefällt und destilliert. Jodverbrauch: 0,9 ccm $\frac{n}{10}$ Jod.

Aus den Versuchen geht hervor, dass die Anwesenheit grösserer Mengen Alkohol im Harn (durch Gärung) einen höchst bedeutenden Einfluss auf das Resultat hat. Die im Versuche 2 erhaltenen 82,5 ccm Jodverbrauch würden 19 % Acetonkörper, als Acetessigsäure berechnet, entsprechen. Ferner sehen wir, dass eine Destillation von 15 Min. vor dem Chromatzusatz nicht zur Entfernung von mehr als ungefähr 85 % des Alkohols genügt. Der noch zurückbleibende Teil ist in dem vorliegenden Falle mehr als hinreichend, um das Resultat vollständig zu verrücken.

Es ist nun zwar wahrscheinlich, dass sich der anwesende Alkohol zum grösseren Teil durch eine längere Destillation vor dem Chromatzusatz entfernen lässt, und dass hierdurch sein Einfluss auf das Analysenresultat eliminiert wird, es dürfte aber einfacher und leichter sein, den Harn zu präventiven Zwecken immer mit einem geeigneten Konservierungsmittel zu konservieren, als dass man eine derartige Änderung in der Methodik vornimmt. Da tritt die Frage auf: welches Konservierungsmittel vereinigt die Eigenschaften einer vollständigen Effektivität und gleichzeitiger Indifferenz? Das oft als Konservierungsmittel angewendete Thymol ist als ein Phenol natürlich nicht brauchbar. Dies ist auch bei dem gewöhnlichen Äther und Chloroform der Fall, da diese in grösseren oder kleineren Mengen Alkohol als Verunreinigungen enthalten. Narkoseäther und Narkosechloroform sind zwar allgemei-

nen alkoholfrei, ihr hoher Preis verhindert aber ihre Anwendung und hierzu kommt, dass wenigstens der Äther in einer Konzentration bis zu 5 % nicht die Fähigkeit besitzt, die Gärung zu verhindern (Versuch Nr. 4). Das Toluol erfüllt dagegen alle Ansprüche an ein billiges, vollkommen effektives und indifferentes Konservierungsmittel (Versuche 6—9). In einer Konzentration von 2,5 % hat es die Fähigkeit, die Gärung auch unter den für diese günstigsten Bedingungen zu verhindern. Das Toluol hat sich als bedeutend löslicher im Harn, als in dest. Wasser erwiesen. Schon bei der Aufsammlung des Harns sollte dieser der Sicherheit wegen durch einen Zusatz von 2,5 % Toluol konserviert werden.

Zusammenfassung.

Als hauptsächlichstes Resultat dieser Untersuchung geht folgendes hervor:

1) Eine kritische Prüfung des von E. SALÉN vorgelegten Änderungsvorschlages meiner in einer früheren Arbeit¹⁾ angegebenen Methode zur Bestimmung der Acetonkörper des Harns, die zeigt, dass derselbe mit 60—68,2 % Gesamtausbeute arbeitet sowie dass der von SALÉN angewandte Faktor für die Berechnung der Ausbeuten zu einem Verlust von 24,5—41,5 % führt.

2) Einige im Anschluss an diese Prüfung gemachte interessante Beobachtungen über die Einwirkung der Chromatschwefelsäure sowohl auf die Acetessigsäure wie auf die β -Oxybuttersäure.

3) Eine Umarbeitung meiner in einer früheren¹⁾ Arbeit angegebenen Methoden zur Bestimmung der Acetonkörper des Harns mit dem Resultat, dass eine wesentliche Vereinfachung und Zeitverkürzung erzielt werden konnte. Die Bestimmungen werden nach folgenden Detailvorschriften ausgeführt. Apparate und Lösungen nach meinem früheren Vorschlag.¹⁾

Die Vorbehandlung des Harnes.

20 ccm Harn — bei über 7,5 % Zucker 10 ccm — werden mit 1 ccm 30 % Natriumchlorid versetzt, mit 200 ccm Wasser verdünnt

¹⁾ N. O. ENGELDT, Zeitschr. f. physiol. Chemie 99, 166 (1917).

und mit 8 cem 25 % Ammoniak,¹⁾ 40 cem Bleiessig (Pharm. U. S. A.) und 8 cem 10 % Alaun in der eben genannten Reihenfolge gefällt und mit Wasser auf 500 cem verdünnt, umgeschüttelt und nach 30 Min. durch ein genügend gross gefaltetes Filter filtriert, wobei beobachtet wird, dass das zuerst Durchgegangene das Filter noch einmal passiert, so dass dasselbe vollkommen klar wird.

Ausführung der Bestimmung.

A. Getrennte Bestimmungen des Gesamtacetons und der β -Oxybuttersäure.

250 cem Filtrat wurden mit 350 cem Wasser verdünnt, mit 17 cem konz. Schwefelsäure angesäuert, mit einer Messerspitze Talk versetzt und 15 Min. einer *mässigen* Destillation unterzogen. Der Jodverbrauch wird im Destillat nach MESSINGER²⁾ bestimmt, wobei zu beachten ist, dass das Jod *immer* 15 Minuten einwirken muss.

Die Anzahl verbrauchte Kubikzentimeter $\frac{n}{10}$ Jod werden mit 0,106 multipliziert, wobei man den Gesamtacetongehalt in Gramm pro Liter erhält.

Nach Erneuerung der Vorlage werden der Destillationsflüssigkeit von dem Scheidetrichter auf einmal 50 cem Chromatschwefelsäure zugesetzt, worauf die Destillation unter *kräftigem* Kochen 25 Minuten fortgesetzt wird. Der Jodverbrauch wird im Destillat bestimmt und mit dem Faktor 0,25 multipliziert, wobei man den β -Oxybuttersäuregehalt in Gramm pro Liter erhält.

Vorlage und Peligotsröhren werden vor den Destillationen mit einer passenden Menge kaltes Wasser — etwa 100 cem — versetzt und die Abkühlung wird durch reichlichen Zufluss von Kühlwasser sichergestellt. Eine Korrektur für die Blindprobe mit Reagensien wird vor der Berechnung der Werte vorgenommen. Bei der Destillation von nur 5 cem Harn werden die erhaltenen Werte verdoppelt.

10 cem normaler Harn verbrauchen

- | | | |
|---------------|--------------|--------------------|
| 1. Destillat: | 0,1—0,2 cem | $\frac{n}{10}$ Jod |
| 2. » | 0,6—0,8 » | » |

Besonders bei *kleinen* Mengen Acetonkörper muss man bei der Beurteilung des Analysenresultates diese Werte berücksichtigen.

¹⁾ Acetonfreier Ammoniak wird von »Stockholms Superfosfatfabrik« aus Kalkstickstoff hergestellt. Die Blindprobe wird mit sämtlichen Reagensien ausgeführt und der hierbei erhaltene Jodverbrauch berücksichtigt. Sind die Reagensien von einigermaßen guter Beschaffenheit, so übersteigt der ganze Jodverbrauch kaum 0,5 cem $\frac{n}{10}$ Jod.

²⁾ Dass der Jodzusatz hinreichend war, lässt sich durch Zusatz einiger Tropfen verdünnter Schwefelsäure leicht konstatieren, wo eine partielle Gelbfärbung von freien Jod eintritt.

B. *Bestimmung sämtlicher »Acetonkörper« des Harnes,
berechnet als Acetessigsäure bzw. β -Oxybuttersäure
durch eine 25 Minuten Destillation.*

250 ccm Filtrat werden mit 300 ccm Wasser verdünnt, mit 17 ccm konz. Schwefelsäure angesäuert, mit einer Messerspitze Talk versetzt und der Destillation unterzogen. Sobald dieselbe in Gang gekommen ist, werden vom Scheidetrichter 50 ccm Chromatschwefelsäure zugesetzt, worauf die Destillation unter *kräftigem* Kochen 25 Minuten fortgesetzt wird. Der Jodverbrauch wird nach eventueller Korrektur für Blindprobe im Destillat bestimmt und mit dem Faktor 0,23 multipliziert, wobei man, die »Acetonkörper« als Acetessigsäure berechnet, in Gramm pro Liter erhält. Durch Zuschlag von 2 % erhält man den Wert in β -Oxybuttersäure ausgedrückt. Bei Bearbeitung von nur 5 ccm Harn werden die erhaltenen Werte verdoppelt. Zur Vermeidung von Acetonverlust wende man die vorher angegebenen Vorsichtsmassregeln betreffend Vorlage, Peligotsröhre und Abkühlung an. 10 ccm normaler Harn verbrauchen: $0,8 - 1 \text{ ccm } \frac{11}{10}$ Jod, worauf gehörige Rücksicht zu nehmen ist.

4) Einige im Anschluss an diese Umarbeitung gemachte analytisch wichtige Beobachtungen über die Fällbarkeit des Bleiglykosats sowie über die Adsorptionsfähigkeit derselben.

5) Eine Ermittlung über den Einfluss, den die Anwesenheit von Alkohol auf das Analysenresultat ausübt, sei es dass dieser von Alkoholmedikation oder von Gärung her stammt.

6) Eine Untersuchung einiger für den Harn angewendeten Konservierungsmittel, die u. a. gezeigt hat, dass Toluol in einer Konzentration bis zu 2,5 % ebenso effektiv wie indifferent und deshalb zu dem angegebenen Zweck besonders anwendbar ist.

Nachtrag.

Gleichzeitig mit der Ausführung vorstehender Untersuchung ist eine für klinische Zwecke brauchbare Methode zur Bestimmung der Acetonkörper des Blutes ausgearbeitet worden; dieselbe wird in der nächsten Zeit veröffentlicht werden. Sie stützt sich in gewissen Teilen auf die hier oben angegebene »Harn-Methode« und erfordert nur eine geringe Blutmenge

Studien über den Rest-N.

Die Verteilung des Totalrest-N zwischen Blutserum und Cerebrospinalflüssigkeit bei Brightscher Nierenkrankheit nebst einige Bemerkungen über die sogenannte nephrotische Schrumpfniere.

Von

GUSTAF BRUN.

Vorwort.

Vorliegende Arbeit ist das Resultat von Untersuchungen, die ich während der letzten Jahre als Assistentarzt an der I medizinischen Klinik des Serafimerlasarets, Stockholm, an Nierenkranken ausgeführt habe.

Wie aus dem Titel der Arbeit ersichtlich, berücksichtigen sie hauptsächlich das gegenseitige Verhältnis des Blut- und des Cerebrospinalflüssigkeit-Rest-N. Die folgende Einleitung beansprucht demgemäss keineswegs, alles, was man gegenwärtig über Rest-N weiss, mitzuteilen, sondern enthält im grossen nur was zum Vergleich mit meinen eigenen Untersuchungsergebnissen dienen kann.

In der Literatur mitgeteilte Untersuchungen, die den sehr beschränkten Teil der Rest-N-Frage, der mich beschäftigt hat betreffen, sind sehr spärlich und geben nur ein lückenhaftes Kenntnis von ihrem Gegenstand. Das hat seinen Grund nicht nur in der geringen Anzahl der diesbezüglichen Untersuchungen, sondern auch in der gegenseitigen Heterogenität derselben. Auch wenn man sich von den übrigen Seiten der Rest-N-Frage eine Auffassung zu bilden versucht, verhindert eine ähnliche Heterogenität in vielen Fällen einen Vergleich der Resultate verschiedener Untersucher. So haben einige das Gesamtrest-N bestimmt, andere dagegen eine oder einige von seinen Fraktionen. Aber auch wo der Gegenstand verschiedener Unter-

suchungen derselbe gewesen ist, wirkt verschiedenartige Methodik oft beim Vergleich der Resultate störend ein. Ich denke dabei besonders der verschiedenen Methoden zu Enteiweissung der zu untersuchenden Flüssigkeit. In Anbetracht der relativ geringen Grösse auch erheblicher Rest-N-Mengen, können dadurch grosse Verschiedenheiten hervorgerufen werden, die man bei einer einheitlichen Methodik vermissen sollte.

Zu diesen Fehlerquellen gesellen sich noch andere. Abgesehen davon, dass bis vor wenigen Jahren die Diagnose einer Nierenkrankheit überhaupt nicht immer sicher zu stellen war, so bestand hinsichtlich der Diagnose der verschiedenen Arten von Nierenkrankheit grosse Verwirrung; teils wurde verschiedene Nomenklaturen verwendet — und deren gab es fast ebensoviele wie Verfasser — ohne Angabe was in den verschiedenen Diagnosen zusammengeführt wurde; aber auch wenn 2 Verfasser dieselbe Nomenklatur verwenden, folgt daraus keineswegs, dass der eine mit einer Diagnose dasselbe Krankheitsbild verstand wie der andere. Auch sind in den allermeisten Fällen die Krankengeschichten, wo solche überhaupt mitgeteilt sind, so unvollständig, dass sie keine Schlüsse über die nähere Art der Nierenstörung erlauben. Nach Erscheinen von VOLHARDS und FAHRS Monographie über Nierenkrankheiten im Jahre 1914 ist in dieser Hinsicht grösse Einheitlichkeit eingetreten. Unter den vor 1914 veröffentlichten Untersuchungen über Rest-N gibt es doch einige, wo die Angabe von den der Diagnose zugrundeliegenden Symptomen die Resultate mit denen anderer Untersucher mehr vergleichsfähig machen; so z. B. die Untersuchungen von STRAUSS aus dem Jahre 1902.

Unter solchen Umständen habe ich meine eigenen Resultate nur mit denen der letztgenannten Art vergleichen können, wenn auch dabei der Vergleich aus methodologischen Gründen zuweilen gescheitert ist. Ebenso musste ich davon absehen, das herangezogene Literaturmaterial unter diagnostischen oder symptomatologischen Gesichtspunkten zu besprechen und war dazu gezwungen, die Resultate der verschiedenen Untersucher einfach nach einander aufzuzählen.

Es mag vielleicht scheinen, dass ich den verschiedenen fraktionen des Rest-N. in der Einleitung einen zu grossen Raum zugemessen habe; das Vorgehen schien mir aber nötig, um aus meinen methodologischen Versuchen die gewünschten Schlüsse ziehen zu können.

Hier möchte ich auch die Gelegenheit wahrnehmen, meinem verehrten Lehrer, dem hochverdienten Chef der medizinischen Klinik des Serafimer-Lazarettes zu Stockholm, Herrn Professor Dr. med. ISRAEL HOLMGREN, der meine Arbeiten durch gütige Überlassung des klinischen Materiales in jeglicher Weise unterstützt und gefördert, sowie denselben stets ein warmes Interesse entgegengebracht hat, meinen innigsten Dank auszusprechen.

Ebenso fühle ich mich meinem Freunde und Kollegen, Herrn Dr. HILDING BERGLUND, für seine freundliche Hilfe mit den mikroskopischen Untersuchungen und seine vielen wertvollen Ratschläge in Bezug auf Nierenkrankheiten sehr zu Dank verpflichtet.

Auch den Herrn Professoren Dr. med. H. C. JACOBÆUS und Dr. med. TH. HELLSTRÖM bin ich für ihr mir bewiesenes Interesse und Überlassung von klinischem Material erkenntlich.

Einleitung.

Seit mehr als 10 Jahren haben die meisten Kliniker dem sogenannten Reststickstoffe des Blutes und anderer Körperflüssigkeiten (Cerebrospinalflüssigkeit, Transsudate, Exsudate) grosses Interesse, besonders hinsichtlich der Nierenkrankheiten, entgegengebracht.

Unter Reststickstoff versteht man nach der jetzt landläufigen klinischen Nomenklatur die Gesamtmenge des Stickstoffs, das dem nicht eiweissartigen Anteil der fraglichen Körperflüssigkeit entstammt. Seine Menge ist bei Nierenerkrankungen oft erhöht, und man glaubt aus seinem Verhalten in dem einzelnen Falle diagnostische und prognostische Schlüsse ziehen zu können. Auch ist eine vermehrte Menge desselben zu gewissen Symptomen, die im Verlaufe von Nierenkrankheiten auftreten können, in Beziehung gebracht worden, mit wie viel Recht lässt sich wohl noch kaum entscheiden. Das Meiste über Reststickstoff und seine Beziehungen zur Symptomatologie der Nierenaffektionen ist aber noch unaufgeklärt, was seinerseits zum weiteren Forschungen anregt.

Wenn die klinische Bedeutung des Reststickstoffes erst ziemlich spät klar geworden ist, so sind verschiedene stickstoffhaltige inkoagulable Bestandteile des Blutes schon lange vorher unter normalen und pathologischen Zuständen untersucht

worden. Anfangs waren es wohl physiologische Gesichtspunkte, die dazu anspornten, nach den verschiedenen Harnbestandteilen im Blute zu fahnden.

1841 entdeckte PROUT den Harnstoff im normalen Menschenblute durch den mikroskopischen Nachweis der Kristalle des salpetersauren Harnstoffs. Die Entdeckung wurde unter anderen von GARROD¹⁾ mit derselben Methodik bestätigt. HERVIER²⁾ hat aus Menschenblut nach Enteiweissung durch Sieden und Alkoholfällung und nach Extraktion des eingedampften Filtrats mit absolutem Alkohol (Methode von ROBIN³⁾ den Harnstoff rein dargestellt und ihn durch Elementaranalyse als solchen sichergestellt.

Später sind eine grosse Reihe von quantitativen Untersuchungen ausgeführt worden, um den Harnstoffgehalt des normalen Menschenblutes zu ermitteln. Die Bestimmungen wurden nach den verschiedensten Methoden gemacht, nur geschah die Enteiweissung entweder durch siedendes Wasser, oder durch Alkohol.⁴⁾ Aus dem überaus reichen Materiale seien folgende Werte erwähnt:

PICARD,⁵⁾ der sich der LIEBIGSchen Titriermethode bediente, nachdem er zuerst die Extraktivstoffe durch essigsames Blei entfernt hatte, fand im Blute gesunder Menschen im Mittel 16,1 mg Harnstoff in 100 cm³.

YVON,⁶⁾ der die Harnstoffbestimmungen nach KNOP-HÜFNERS Methode ausführte, fand im normalen Menschenblute 18 mg in 100 cm³, und

EWALD,⁷⁾ der nach der PLEHNSchen Modifikation dieser Methode arbeitete, 83,7 mg in 100 cm³.

CAVAZZANI und SALVATORE⁸⁾ — Methode KNOP-HÜFNER — fanden im Fötalblute als Mittel von 32 Bestimmungen 21 mg in 100 cm³ mit Schwankungen zwischen 9,1 und 51,4 mg.

Über den Einfluss der Nahrungsaufnahme auf den Harnstoff-

¹⁾ GARROD: London medic. Transact., vol. 31, p. 83, zit. nach SCHÖNDORFF.

²⁾ HERVIER: Gaz. med. de Paris, 1851, p. 76 Thèse inaug., zit. von A. DECHAMBRE.

³⁾ ROBIN et VERDELL: Gaz. med. de Paris, 1850, p. 331.

⁴⁾ Eine eingehende Beschreibung dieser Methoden nebst Kritik derselben, siehe SCHÖNDORFF: Pflüg. Arch. Bd. 62, S. 1—57.

⁵⁾ PICARD: Thèse inaug., Strassburg 1856, ref. nach SCHÖNDORFF.

⁶⁾ YVON: Du dosage de l'urée dans le sang.

⁷⁾ EWALD: Verhandl. der physiolog. Gesellsch. zu Berlin, 1876 ref. nach SCHÖNDORFF.

⁸⁾ CAVAZZANI u. SALVATORE, ref. in Ctbl. f. Physiol., 1895, S. 25.

gehalt des Blutes beim Menschen sind die Angaben spärlich und nicht eindeutig. Picard (1856 l. c.) fand im Blute eines nüchternen Mannes 17,7 mg in 100 cm³ und im Blute desselben 3 1/2 Stunde nach Einnahme einer gemischten Nahrung 17,7 mg. GALLIPE¹⁾ fand den Harnstoffgehalt des Blutes nach Fleischnahrung doppelt so gross als nach gemischter Nahrung.

Schon früher als PROUT den Harnstoff im normalen Menschenblute nachgewiesen hatte, war er im pathologischen Menschenblute gefunden worden. Meistens wurden im Blute von Nierenkranken erhöhte Mengen desselben beobachtet, wie zuerst von CHRISTISON²⁾ (1829) und nach ihm von BRIGHT und BABINGTON³⁾ 1836, SIMON⁴⁾ 1844, BERLIN⁵⁾ 1846 und noch anderen. BRIGHT und BABINGTON stellten aus 100 cm³ Blutserum eines Nierenkranken 1,5 gm Harnstoff, als salpetersauren Harnstoff bestimmt, her.

HELLER⁶⁾ 1845 fand bei Nephritikern 174 und 185 mg Harnstoff in 100 cm³ Blut und SCHOTTIN⁷⁾ 1853 bei einem solchen 270 mg in 100 cm³. VERDEIL⁸⁾ 1853, untersuchte den Harnstoffgehalt des Blutes bei einem Gesunden und bei einem Nierenkranken. Er stellte den Harnstoff rein dar, konnte aber eine exakte Bestimmung der beiden Mengen nicht machen, glaubt doch, dass sie sich zu einander wie 1:20 verhielten.

Auch bei Cholera [SIMON⁹⁾ 1841 und andere¹⁰⁾] und Cholera infantum [MÖRNER¹¹⁾] ist erhöhter Harnstoffgehalt des Blutes nachgewiesen worden.

SCHÖNDORFF¹²⁾ 1899 fand im Blute eines Mannes, der an hochgradiger Dyspnoe litt, nachdem er das Eiweiss mit Phosphorwolframsäure-Salzsäure entfernt hatte¹³⁾ 61,1 mg Harnstoff in 100 cm³ Blut.

v. JAKSCH,¹⁴⁾ 1901, der mit einer, der SCHÖNDORFFschen ähn-

¹⁾ GALLIPE: Gaz. méd. 1878.

²⁾ CHRISTISON: Edinburgh medic. and surg. journ. 1829; ref. von PROUT.

³⁾ BRIGHT und BABINGTON: Guy's hosp. rep., 1836 ref. nach SCHÖNDORFF.

⁴⁾ SIMON: Müllers Arch. 1841.

⁵⁾ BERLIN: ref. in MALMSTENS Brightsche Nierenkrankheit, 1846.

⁶⁾ HELLER: Hellers Arch., Bd. 3 u. 4, 1845 ref. nach SCHÖNDORFF.

⁷⁾ SCHOTTIN: Arch. f. Physiol., 1853 ref. nach SCHÖNDORFF.

⁸⁾ VERDEIL: Gaz. méd. de Paris, 1853, p. 190.

⁹⁾ SIMON: Müllers Arch. 1841.

¹⁰⁾ Ausführliche Literaturangaben bei SCHÖNDORFF; Pflüg. Arch. Bd. 74.

¹¹⁾ MÖRNER: Einige Untersuchungen von Harn und Blut in Fällen von Cholera infantum. Stockholm, 1887.

¹²⁾ SCHÖNDORFF; Pflüg. Arch., Bd. 74 (1899) S. 358.

¹³⁾ Über die von SCHÖNDORFF angewandte Methodik, siehe PFLUG Arch. Bd. 62.

¹⁴⁾ v. JAKSCH, in v. Leyden-Festschrift, Berlin, Hirschwald, 1902.

lichen Methodik¹⁾ arbeitete, hat in 20 Fällen und bei den verschiedensten Krankheiten (Nephritiden mit und ohne Urämie, Coma diabeticum, Pneumonie, Bronchitis, Emphysem, Vergiftungen etc.) den Harnstoffgehalt des Blutes und des Blutserums untersucht. Dabei fand er sehr wechselnde Mengen, 30—600 mg in 100 cm³. Als Werte für normales Blut gibt er 50—60 mg in 100 cm³ an. Der Harnstoff war im Blutserum in grösserer Menge als im Blute enthalten. Um Schlüsse über eine spezifische Grösse des Harnstoffgehaltes bei den verschiedenen Krankheiten ziehen zu können, sind die untersuchten Fälle nicht zahlreich genug, nur betont er den exzessiv hohen Harnstoffgehalt (600 mg in 100 cm³) bei einem Nephritiker mit Urämie, was er mit früher gemachten Beobachtungen im Einklang findet.

In Anbetracht der Ähnlichkeiten zwischen Eklampsie und Urämie, haben DOLERIS und BUTTE²⁾ 1886 den Harnstoffgehalt des Blutes bei 5 an Eklampsie Leidenden untersucht. (Der Harnstoffgehalt des normalen Menschenblutes wechselt nach diesen Autoren zwischen 16 und 20 mg in 100 cm³). Als höchste gefundene Harnstoffmenge verzeichneten sie 46 mg in 100 cm³ (in den 4 übrigen Fällen bezw. 17, 25, 28 und 37 mg in 100 cm³), und sie sind der Meinung, dass eine so kleine Erhöhung nicht für die eklamptischen Symptome verantwortlich gemacht werden kann. Später hat BUTTE³⁾ 1893 Harnstoffbestimmungen im Blute von noch 12 Eklamptischen ausgeführt. Nur in einem tödlich endenden Falle wurde ein Harnstoffgehalt von 96 mg in 100 cm³ angetroffen; in den übrigen Fällen waren die Mengen viel kleiner (bezw. 51,3, 46, 38, 27 n. s. w. mg). Dabei macht der Verfasser auf das eigentümliche Verhalten aufmerksam, dass in den ungünstig verlaufenden Fällen, ausgenommen den oben erwähnten mit 96 mg in 100 cm³, der Harnstoffgehalt durchgehend viel geringer war als in den zur Genesung gelangenden. Dasselbe Verhalten wurde auch in den oben erwähnten 5 Fällen von DOLERIS und BUTTE festgestellt. Eine Erklärung des Befundes wird vom Verfasser (l. c.) gegeben. Keine der beiden Untersuchungen berichtet über die Methodik.

¹⁾ JAKSCH: Klin. Diagnostik, V Aufl., 1896., S. 88.

²⁾ DOLERIS u. BUTTE: Compt. rend. de la Soc. de Biol., 1886. p. 82.

³⁾ BUTTE: Compt. rend. de l'acad. des Scienc., 1893, p. 422.

v. LIMBECK und PICK¹⁾ haben den Stickstoffgehalt (Urea-N) im Alkoholextrakte des Blutserums nach KJELDAHL ermittelt. Es waren dies 10 Fälle von Chlorose, Osteomalacie, Neuritis, Emphysem, Urämie. Auch ein vollkommen Gesunder befand sich unter den Versuchspersonen. Bei diesem letztgenannten betrug die Stickstoffmenge des Extraktes 57 mg in 100 cm³ Serum, bei den 2 Urämiekranken 104 bzw. 116 mg. In den übrigen Fällen wechselten die Mengen zwischen 14 und 34 mg in 100 cm³ Serum.

Auch in anderen Körperflüssigkeiten ist Harnstoff nachgewiesen worden. Schon PICARD²⁾ fand in der normalen Menschenmilch 11,3 mg in 100 cm³. HOPPE³⁾ dagegen gelang es nicht, denselben mit der von Picard angewandten Methode in frischer Menschenmilch nachzuweisen.

In serösen Transsudaten ist Harnstoff von vielen gefunden. NYSTEN und BARRUEL⁴⁾ 1811, fanden ihn in hydropischen Flüssigkeiten bei Nierenkranken, eine Beobachtung, die später von vielen Forschern⁵⁾ bestätigt worden ist.

In der Cerebrospinalflüssigkeit ist der Harnstoff erst von DENIGÈS und SABRAZÈS⁶⁾ und von SABRAZÈS und BINAUD⁷⁾ gefunden worden. Die Mengen betrugen 15 bzw. 35 mg in 100 cm³. COMBA⁸⁾ fand bei einem 4 1/2 Jahre alten Knaben, der während eines Typhoidfiebers in Nephritis und Urämie starb, 56,2 mg Gesamtreststickstoff in 100 cm³ der Flüssigkeit. Bei einer anderen tödlich verlaufenden Nephritis fand er 41,9 mg Gesamtreststickstoff in 100 cm³. Bei anderen den Reststickstoffgehalt der Körperflüssigkeiten gar nicht oder nur wenig beeinflussenden Krankheiten fand er einen Durchschnittswert von 18,6 mg Gesamtreststickstoff in 100 cm³. In den beiden Nephritisfällen waren urämische Erscheinungen vorhanden und COMBA glaubt, dass diese die Ursache der erhöhten Stickstoffmengen sind.

DIRCKSEN⁹⁾ fand bei 3 Kranken ohne Urämie Stickstoffmengen

¹⁾ v. LIMBECK u. PICK: Deutsch. med. Wft. 1894, S. 563.

²⁾ PICARD, Thèse: zit. nach SCHÖNDORFF, S.317.

³⁾ HOPPE: Virchow's Arch. Bd. 17, S. 417.

⁴⁾ NYSTEN und BARRUEL: Recherches de chimie et de physiol. pathologique, Paris, 1811, p. 263—293, zit. nach SCHÖNDORFF, Pflüg. Arch. Bd. 74, S. 326.

⁵⁾ Literaturangaben bei SCHÖNDORFF, Pflüg. Arch. Bd. 74, S. 326.

⁶⁾ DENIGÈS u. SABRAZÈS: Revue de Médecine, 1896, p. 833.

⁷⁾ SABRAZÈS u. BINAUD: Travaux de neurologie chirurg., 1897, p. 181.

⁸⁾ COMBA: Clinica medica italiana, 1899, p. 555; zit. nach Mollard.

in der Cerebrospinalflüssigkeit, die zwischen 10 und 15 mg in 100 cm³ wechselt; bei einem Urämiker fand er 40 mg (Urea-N oder Rest-N?).

Wie bekannt, hat GARROD¹⁾ 1848 als erster auf das Vorkommen von Harnsäure im Blute aufmerksam gemacht. Bei Gesunden waren die Mengen sehr gering. Bei Gichtkranken fand er den Harnsäuregehalt des Blutes zwischen 4,5 und 17,5 mg in 100³ schwankend. Er bediente sich bei seinen Untersuchungen zweier verschiedener Proben, teils der allgemein bekannten und nach ihm genannten Fadenprobe, mit der er pathologische, nicht aber die unter normalen Verhältnissen vorkommenden Harnsäuremengen nachweisen konnte, teils einer anderen. Bei dieser letzteren wurde nach Enteiweissung des Blutes und Eindampfen des Filtrats auf dem Wasserbade der Rückstand mit Alkohol und dann mit Wasser ausgekocht. Der wässrige Extrakt wurde mit Salzsäure angesäuert und eingedampft bis die Harnsäure auskristallisierte. Auf dieselbe machte er dann die Murexidprobe. Mit dieser Methode gelang ihm immer der Nachweis von Harnsäure auch im normalen Blute, wenn er danach fahndete.

Nach GARROD war es erst SALOMON²⁾ 1878, der den Harnsäuregehalt des Blutes bei Gicht und bei einigen anderen Krankheiten untersuchte. Dabei bestätigte er die von GARROD gemachte Beobachtung, dass im Blute von Gichtkranken nur während des akuten Anfalles Harnsäure vorhanden war, nicht aber in anfallsfreier Zeit. Auch bei einigen Pneumonikern und bei perniziöser Anämie wies er Harnsäure im Blute nach. Er machte aber keine genauen quantitative Bestimmungen; die erhaltenen Mengen reichten eben nur zur Feststellung der Kristallform und zu einigen Murexidproben aus.

ABELES³⁾ 1887 gelang es im normalen menschlichen Blute Harnsäure zu finden. Sie wurde mit der Murexidprobe identifiziert. Zu quantitativer Bestimmung aber war die Menge zu gering. (SALOMON und ABELES wie auch die später zu nennenden Autoren haben sich der LUDWIG-SALKOWSKISCHEN Methode bedient).

AUCH PETRÉN⁴⁾ fand bei einem gesunden Mädchen Harn-

¹⁾ GARROD: Med. chir. Transact., 1848 und 1854; zit. nach Strauss.

²⁾ SALOMON: Zft. f. physiol. Chemie, Bd. II, S. 65.

» : Charité-Annalen, Bd. V, S. 137.

³⁾ ABELES: Wiener med. Jahrbücher, 1887.

⁴⁾ PETRÉN: Arch. f. experiment. Pathol., Bd. 41, S. 265.

säure im Blute. Bei einem Pneumoniker und bei gonorrhoeischen Rheumatismus gelang ihm ebenfalls der Nachweis (typische Kristallform, Murexidprobe).

Dagegen konnte weder v. JAKSCH¹⁾ noch KLEMPERER²⁾ Harnsäure im Blute von gesunden Menschen nachweisen. KLEMPERER fand in 3 Fällen von Gicht im Anfall 6, 7—9,15 mg Harnsäure in 100 cm³ Blut. Ebenso fand er Harnsäure bei Leukämie, 9,85 mg in 100 cm³ Blut, vermisste er aber in darauf untersuchten Fällen von Pneumonie und Diabetes. Den höchsten Harnsäuregehalt des Blutes, 10,65 mg in 100 cm³ fand er aber bei einem Nephritiker im urämischen Stadium.

Auf die Anhäufung von Harnsäure in Blute bei Nephritis machte v. JAKSCH³⁾ aufmerksam. Er hat das Blut von 10 Nephritikern untersucht und dabei 8-mal Harnsäure gefunden. In 4 Fällen wurden die Mengen quantitativ bestimmt und sie schwankten zwischen 4 und 6,4 mg in 100 cm³ Blut. Die höchsten Werte fand er bei gleichzeitiger Urämie, weshalb er von einer Retention von Harnsäure im Blute während des urämischen Anfalles spricht.

Auch bei einer ganzen Reihe anderer Krankheiten hat er das Blut mit wechselndem Resultate untersucht: bei Pneumonie und schwerer Anämie vermisste er nimmer Harnsäure.

v. JAKSCHS Behauptung von einer Harnsäureanhäufung im Blute bei Nephritis wird von v. FODOR⁴⁾ verneint. Er hat 3 Nierenkranke untersucht und die behauptete Anhäufung dabei vermisst. Er glaubt deshalb, dass das Vorkommen grösserer Harnsäuremengen im Blute der Nephritiker keineswegs zu den konstanten Befunden bei dieser Krankheit gezählt werden kann.

Später teilt v. JAKSCH⁵⁾ eine neue Untersuchungsreihe mit, wo er in 8 Fällen von Nephritis immer Harnsäure im Blute fand, und seine früher gemachten Behauptungen wiederholt.

Über den Ammoniakgehalt des Blutes von Nephritikern liegen die ersten zuverlässigen Angaben von WINTERBERG⁶⁾ 1898 vor. Er hat nach der Methode von NENCKI und ZALESKI—

¹⁾ v. JAKSCH: Centralbl. f. innere Medic., 1896.

²⁾ KLEMPERER: Deutsche med. Wft., 1895, S. 655.

³⁾ v. JAKSCH: Über die klin. Bedeutung des Vorkommens von Harnsäure und Xanthinbasen im Blute, in Exsudaten und Transsudaten, Berlin 1891, zit. nach Strauss, und Zft f. Heilkunde, 1890.

⁴⁾ v. FODOR: Centralblatt f. innere Med., 1895, S. 865.

⁵⁾ v. JAKSCH: Centralbl. f. innere Med., 1896.

⁶⁾ WINTERBERG: Zft. f. klin. Med., Bd. 35.

Abdestillieren des mit der doppelten Menge von Kalkwasser versetzten Blutes bei einer Temperatur von höchstens 35 und Auffangen des mit den Wasserdämpfen entweichenden Ammoniaks in n/10 Schwefelsäure—gearbeitet. Die von ihm gemachten Untersuchungen umfassen in erster Linie solche Fälle, »bei denen eine pathologische Änderung des Ammoniakgehaltes im Blute durch die Natur der bestehenden Krankheit nicht vorauszusetzen war, und die deshalb zunächst zeigen sollten, wieviel Ammoniak im menschlichen Blute bei gemischter Kost und unter annähernd normalen Verhältnissen vorhanden sei». Es waren dies 12 Fälle von Alkoholismus chron., Emphysema pulmon., Sclerosis lateralis, Hemiplegie, Ischias, Ulcera cruris, Obstipatio, etc. Der Ammoniakgehalt betrug unter diesen Verhältnissen, die aus obengenannten Gründen den physiologischen gleich zu stellen seien, im Mittel 0,96 mg in 100 cm³ Blut. Die Schwankungen in einzelnen Fälle waren nicht gross — als Minimum ergab sich 0,65 mg, als Maximum 1,31 mg — und WINTERBERG ist der Meinung, dass diese relative Konstanz des Ammoniakgehaltes »unter physiologischen Verhältnissen» in direkter Analogie zum Verhalten anderer Blutbestandteile stehe.

Eine zweite Gruppe umfasst 15 Fälle von fieberhaften Erkrankungen (Typhus abdominal., Pneumonie, Erysipelas, Scarlatina, Angina, Meningitis u. a. m.). Die Ursache dazu, dass er verschiedene Krankheiten nur unter Berücksichtigung des Fiebers zu einer Gruppe zusammenfasst, scheinen die Untersuchungen von HALLERWORDEN und anderen gegeben zu haben, die gezeigt haben, dass bei akuten fieberhaften Erkrankungen eine Erhöhung des Harnammoniaks oft nachweisbar ist, was dazu veranlasst, unter denselben Bedingungen nach ähnlichen Befunden im Blute zu fahnden. In 7 der untersuchten Fällen war der Ammoniakgehalt des Blutes kleiner (0,43—0,90 mg in 100 cm³) als der für die Norm erhaltene Mittelwert von 0,96 mg in 100 cm³ Blut. In den übrigen Fällen wechselten die Werte zwischen 1,1 und 2,37 mg. Das Mittel aus den 15 vorliegenden Fällen beträgt 1,14 mg in 100 cm³ Blut, also eine geringe Erhöhung gegenüber dem normalen Durchschnitt. Dabei wird auf den möglichen Einfluss der herabgesetzten Nahrungsaufnahme während des Fiebers auf den Ammoniakgehalt des Blutes im Sinne einer Verminderung desselben hingewiesen.

Auch waren die Blutammoniakmengen bei verschiedenen Fällen derselben Krankheit sehr verschieden; der niedrigste Wert der ganzen Reihe, 0,43 mg, wurde bei einem an Scarlatina erkrankten beobachtet, bei einem anderen Scarlatinakranken wurden 1,88 mg gefunden. Der grösste beobachtete Wert, 2,34 mg in 100 cm³, fand sich bei einem Typhuskranken, bei einem anderen Typhuskranken dagegen betrug die Menge 0,81 mg. Nach des Autors eigenen Worten geht jedoch aus der Untersuchung hervor, »dass beim Fieber unter näher nicht gekannten Verhältnissen das zirkulierende Blut in einzelnen Fällen beträchtlich mehr Ammoniak führen kann als das normale«. Über etwaige Beziehungen zwischen Blutammoniak und Fieberhöhe wird nicht gesprochen.

In 3 von 5 untersuchten Nephritisfällen war Urämie, in den übrigen keine urämische Erscheinungen vorhanden. Bei den letztgenannten Kranken fand WINTERBERG in einem Falle 0,87 mg in 100 cm³: im anderen 1,42 mg. Fieber war bei keinem dieser Kranken vorhanden. Bei den 3 an Nephritis mit Urämie erkrankten mit autoptisch bestätigter nephritischer Nierentropie waren die Werte des Blutammoniaks 0,68, 1,98 und 2,15 mg in 100 cm³ Blut. Die in 2 dieser Fälle gegen das normale Mittel von 0,96 mg gefundene Erhöhung ist doch nach WINTERBERGS Meinung keineswegs so gross, »dass auf sie die Intoxikationssymptome zurückgeführt werden könnten«.

Bei einem an akuter gelber Leberatrophie erkrankten fand er im comatösen Stadium 1,02 mg Ammoniak in 100 cm³ Blut. In 3 Fällen von Lebereirrhose wechselten die Werte zwischen 0,82 und 1,21 mg in 100 cm³, welche WINTERBERG alle als innerhalb der physiologischen Schwankungen liegend betrachtet.

Transsudate und nicht-eitrige Exsudate zeigten »einen ungefähr dem Blutgehalte entsprechenden Ammoniakwert«.

Die ersten hinsichtlich der Nephritiden systematischen Untersuchungen über das Verhalten des Rest-N im Blute und anderen Körperflüssigkeiten stammen von STRAUSS.¹⁾ Er hat mehr als 200 verschiedene Blutsera und Transsudate, zum, weitaus grössten Teile von Nierenkranken stammend, untersucht. Dabei hat er den Reststickstoffgehalt, den Harnsäure- und Ammoniakgehalt der fraglichen Flüssigkeiten bestimmt. Über verschiedene dabei angewandte Methoden berichtet er

¹ STRAUSS: Die chron. Nierenentzündungen, Berlin, 1902.

ausführlich, hier sei nur sogleich erwähnt, dass die Enteiweissung des Blutserums durch Einträufeln desselben in die etwa 5-fache Menge kochenden destillierten Wassers, das vorher mit der geeigneten Menge 2% Essigsäure angesäuert war, geschah. Bei den Transsudaten war eine Verdünnung mit Wasser selten nötig, sondern die Enteiweissung derselben gelang durch einfaches Erhitzen der essigsäuren Flüssigkeit. In den eiweissfreien Filtraten bestimmte er den Gesamtreststickstoff nach KJELDAHL.

Da STRAUSS, wie es scheint, in der Literatur keine Angaben über den Gesamtreststickstoffgehalt des normalen menschlichen Blutserums hat finden können, hat er das Blutserum von 6 »für unsere Frage gesunden« Menschen untersucht. Es waren dies Fälle von chron. Gelenkrheumatismus, Neurasthenie, Pseudoleukämie, geheilter Leuchtgasvergiftung, progressiver Muskeltrophie. Dabei fand er Schwankungen zwischen 20 und 35 mg Reststickstoff in 100 cm³ Blutserum, welche Werte er »als den normalen Verhältnissen ziemlich nahekommend« bezeichnet. Um den Einfluss der Nephritiden auf den Reststickstoff zu studieren, hat er 69 Blutsera und 59 Transsudate untersucht. Die Fälle wurden in folgende Gruppen zusammengeführt: chronische interstitielle Nephritiden, chronische parenchymatöse Nephritiden und Übergangsformen und in jeder Gruppe die Fälle mit und die ohne Urämie besonders betrachtet.

Zur Gruppe der interstitiellen Nephritis rechnete er diejenigen Fälle. »bei welchen ein eiweissarmer, klarer, heller, an Menge reichlicher, Urin vorlag und ausgeprägte Erscheinungen von Herzhypertrophie sowie Zeichen erhöhter Gefässspannung vorhanden waren. In die hier genannte Gruppe ist auch die arteriosclerotische Form der chronisch-interstitiellen Nephritis mit einbegriffen. Ausser Betracht gelassen ist aber das erste Stadium der sog. genuinen Schrumpfniere, in welchem Albuminurie bei sonst ganz gesunden Leuten auftritt, die nach einer Reihe von Jahren dann den ausgeprägten Symptomenkomplex der typischen Schrumpfniere darbieten.«

Zur Gruppe der parenchymatösen Nephritis hat er »diejenigen Fälle gerechnet, bei welchen Erscheinungen am Herzen und am Gefässapparat fehlten oder ganz geringfügig waren, dagegen Ödeme und Höhlenergüsse, sowie die bekannte schneeweisse Gesichtsfarbe vorhanden waren, und bei welchen ferner

der Urin trübe war und einen hohen Gehalt an Eiweiss sowie an Formelementen erkennen liess».

Zur Gruppe der Übergangsformen hat er diejenigen Fälle gerechnet, bei welchen er entweder selbst die oben skizzierten klinischen Erscheinungen einer chronischen parenchymatösen Nephritis beobachtet hatte oder »durch einwandsfreie Beobachtungen dritter bestätigt erhielt» und in welchen zur Zeit seiner Beobachtung die klinischen Erscheinungen der chronisch-interstitiellen Nephritis — d. h. heller, klarer, reichlicher Urin sowie Veränderungen am Gefässaparat — zu konstatieren waren.

Betreffs der dieser Einteilung zu Grunde liegenden Prinzipien hebt Strauss hervor, dass es in vielen, sogar in den meisten, Fällen ganz unmöglich ist, die chronisch-parenchymatöse und die chronisch-interstitielle Nephritis anatomisch von einander scharf zu trennen. Dem Überwiegen der klinischen Symptome in die eine oder andere Richtung ist die ausschlaggebende Bedeutung beigemessen. Sowohl für diese beide Gruppen als für die Gruppe der Übergangsformen gilt es, dass sie nur Fälle umfassen, deren Zuteilung zur einen oder anderen Gruppe in klinischer Hinsicht keinen Zweifel begegnete.

Die Ergebnisse seiner Untersuchungen sind in folgender seiner Arbeit entnommenen, tabellarischen Zusammenstellung wiedergegeben.

I. Chronisch interstitielle Nephritiden.

a) Ohne Urämie.

Durchschnittswert (28 Fälle)	82,2 mg Rest-N in 100 cm ³ Blutserum.
Maximalwert	116,0 » » » » »
Minimalwert	52,0 » » » » »

b) Bei Vorhandensein von Urämie.

Durchschnittswert (19 Fälle)	129,7 mg Rest-N in 100 cm ³ Blutserum.
Maximalwert	266,0 » » » » »
Minimalwert	68,0 » » » » »

II. Chronisch-parenchymatöse Nephritiden.

a) Ohne Urämie.

Durchschnittswert (10 Fälle)	39,7 mg Rest-N in 100 cm ³ Blutserum.
Maximalwert	152,0 » » » » »
Minimalwert	25,0 » » » » »

b) Bei Vorhandensein von Urämie.

Durchschnittswert (4 Fälle)	62,3 mg Rest-N in 100 cm ³ Blutserum.
Maximalwert	80,0 » » » » »
Minimalwert	36,0 » » » » »

III. Übergangsformen.

a) Ohne Urämie.

Durchschnittswert (5 Fälle)	51,0 mg Rest-N in 100 cm ³ Blutserum.
Maximalwert	75,0 » » » » »
Minimalwert	38,0 » » » » »

b) Bei Vorhandensein von Urämie.

Durchschnittswert (3 Fälle)	120,3 mg Rest-N in 100 cm ³ Blutserum.
Maximalwert	141,0 » » » » »
Minimalwert	90,0 » » » » »

»Aus diesen Tabellen ergibt sich«, sagt STRAUSS, »dass der Durchschnittswert bei den interstitiellen Nephritiden etwa das doppelte von demjenigen beträgt, den wir bei den parenchymatösen Nephritiden gefunden haben, und dass der Wert, den wir für die Übergangsformen erhalten haben, ungefähr in der Mitte zwischen beiden liegt. Wenn urämische Prozesse vorlagen, so war bei allen Formen von Nephritis der Wert für den Retentionsstickstoff erhöht, und zwar war er bei den Fällen von interstitieller Nephritis und den Übergangsformen ungefähr gleich hoch. Bei den parenchymatösen Nephritiden war bei Vorhandensein von Urämie der Wert für den Retentionsstickstoff geradeso wie bei den chronischen interstitiellen Nephritiden erhöht, doch erreichte er bei weitem nicht die dort beobachtete Höhe, ja er blieb beträchtlich unterhalb des Mittels, das wir für die nicht urämischen Fälle von chronischer interstitieller Nephritis feststellen konnten.«

Auch bei einigen anderen Krankheiten, »welche klinisch keine Störungen einer primären Nierenerkrankung hatten erkennen lassen«, hat STRAUSS den Reststickstoffgehalt im Blut und in Transsudaten untersucht. Es waren dies Fälle von Herz- und Leberkrankheiten und Fälle mit Fieber. Bei den Leberkranken (3 Fälle) fand er im Blute im Mittel 50,3 mg und als Durchschnittswert der an Transsudaten (13 Fälle) ge-

machten Bestimmungen 33 mg. Bei Herzkranken (8 Fälle) fand er im Blute einen Durchschnittswert von 50,3 mg (Max. 70 mg, Min. 31 mg) und in Transsudaten (9 Fälle) ein Mittel von 34 mg (Max. 63 mg, Min. 14 mg). Bei Fiebernden (6 Fälle) wechselten die Reststickstoffmengen zwischen 47 und 91 mg, mit einem Mittel von 61 mg in 100 cm³ Serum. STRAUSS macht darauf aufmerksam, dass bei diesen letztgenannten Fällen trotz klinisch nicht wahrnehmbaren Störungen seitens der Nieren solche doch, wie es zuweilen bei Fieber der Fall ist, haben bestehen können, was seinerseits die Schuld an den hohen Durchschnittswert trägt.

Dem Erscheinen der STRAUSSschen Untersuchungen folgte eine grosse Menge Beobachtungen über die stickstoffhaltigen Retenta bei Nierenkrankheiten. Die überwiegende Zahl dieser Untersuchungen stammen von deutschen und französischen Autoren. Letztgenannte haben immer nur den Harnstoffgehalt der fraglichen Körperflüssigkeit untersucht, während die Resultate der Deutschen sich meistens auf den Gesamtreststickstoff beziehen, ein Umstand, der den Vergleich der Ergebnisse unmöglich macht.

WIDAL und JAVAL¹⁾ ermittelten den Harnstoffgehalt mit YVONS Urometer nach vorheriger Enteiweissung durch Alkohol. I normalen menschlichen Blute erhielten sie Werte, die zwischen 20 und 50 mg in 100 cm³ Blut schwankten.²⁾ Bei Nierenkranken waren die Werte sehr verschieden hoch; die grössten von ihnen beobachteten Mengen betrugen 400—500 mg in 100 cm³ Blut. Werte von 300—400 mg haben sie nur im Endstadium und nur beim gleichzeitigen Vorhandensein schwerer urämischer Symptome gefunden, und sie glauben, dass ein so grosser Harnstoffgehalt des Blutes immer eine sehr schlechte Prognose bedeutet.³⁾ Auch sie haben, wie STRAUSS für den Gesamtreststickstoff, gefunden, dass die Nephritisfälle mit Urämie durchschnittlich höhere Harnstoffmengen im Blute zeigen als die ohne Urämie. Bei gewissen Nephritikern, die von ihrer Krankheit verhältnismässig wenig belästigt sind, haben sie während langer Zeit einen Harnstoffgehalt von ca. 100 mg gesehen; so haben sie z. B. während mehr als eines

¹⁾ WIDAL et JAVAL: Sem. med., 1904, p. 347.

²⁾ WIDAL et JAVAL: Sem. med., 1905, p. 313.

³⁾ WIDAL et JAVAL: Compt. rend. de la Soc. de Biol., 1904, II, p. 304.

sonders darauf aufmerksam, dass die üble prognostische Bedeutung der grossen Harnstoffmengen im Blutserum nur bei den chronischen Fällen von Nephritis zutrifft. Bei Fällen von akuter Nephritis hat er den Harnstoffspiegel des Blutserums von den bedrohlichsten Werten in kurzer Zeit bis zur Norm abfallen sehen. Die chronischen Fälle aber, die einen Harnstoffgehalt des Blutes von über 150 mg in 100 cm³ zeigten, starben alle vier Monate nach der Untersuchung, manche schon einige Wochen danach.

TSCHERTKOFF fand bei Nierengesunden 30—60 mg Harnstoff in 100 cm³ Blutserum und im Gegensatz zu anderen Autoren konnte er bei diesen Nierengesunden bei reichlicher N-Zufuhr (25 mg N pro die) keine Erhöhung über diese Werte finden.

Auch WIDAL (l. c.) gibt an, dass Nephritiker mit Retinitis albuminurica immer an einer grösseren oder kleineren Harnstoffretention im Blute leiden.

ACHARD und PAISSEAU¹⁾ geben einen Harnstoffgehalt des Blutes von 50 mg in 100 cm³ als normal an. Sie haben sich der selben Methodik wie Widal und Javal bedient. Von 10 an Nephritis Kranken haben sie nur einmal einen normalen Harnstoffgehalt des Blutes — 33 mg in 100 cm³ — gefunden. Bei den 9 übrigen waren die gefundenen Harnstoffmengen in 100 cm³ immer grösser als 100 mg und bei 6 von diesen grösser als 200 mg. Bei 2 dieser Kranken, die unter urämischen Symptomen starben, waren die Mengen 314 bzw. 386 mg in 100 cm³ Blut, und bei einem dritten, auch mit tödlicher Urämie, erhielten sie bei 2 verschiedenen Bestimmungen 478 bzw. 514 mg Harnstoff in 100 cm³ Blut.

Sie haben wie auch Widal und Javal Erhöhung des Blutharnstoffes bei Herzkranken und Fiebernden beobachtet, doch erreichten die Werte dabei niemals die bei Nephritiden beobachtete Höhe. Ob bei den Fiebernden gleichzeitig klinisch nachweisbare Nierenstörungen oder erst autoptisch gefundene Nierenveränderungen vorhanden waren, darüber wird nichts mitgeteilt.

Auch GOUGET²⁾ und andere, die nach der obengenannten Methodik arbeiteten, haben kasuistische Beiträge zur diagnostischen und prognostischen Bedeutung des Blutharnstoffes geliefert.

¹⁾ ACHARD u. PAISSEAU: Sem. med. 1904, p. 209.

²⁾ GOUGET: Bull. et Mém. de la Soc. méd. des Hôp., ²⁹/12 1911.

HOLWEG¹⁾ hat in einer Reihe von Fällen den Gesamtrest-N nach Kjeldahl bestimmt. Die Enteiweissung wurde dabei dadurch bewirkt, dass das mit Wasser 9-fach verdünnte Blutserum nach Ansäuerung mit einem Gemische von 1%-iger Essigsäure und 5%-iger Monokaliumphosphatlösung bis zur schwach sauren Lackmus-reaktion, aber negativ bleibender Kongoreaktion unter Zusatz von Kochsalz bis zur Halbsättigung durch Kochen koaguliert wurde.²⁾

Um den Rest-N-Gehalt des normalen Blutserums zu ermitteln untersuchte er 10 Kranke mit Neurose, Arthritis, Neuritis, Magenstörungen, Adipositas cordis, Asthma bronchiale, Emphysem. Es wird jedoch nicht darüber berichtet, ob diese zugleich an Herzinkompensation, oder Fieber oder anderen den Rest-N-Gehalt des Blutes beeinflussenden Störungen litten. Als Durchschnittswert dieser 10 Untersuchungen fand er 51 mg in 100 cm³ Serum mit Schwankungen zwischen 41 (adip. cord.) und 60 mg (Ventrikelhyperacidität).

In 4 Fällen von parenchymatöser Nephritis fand er im Mittel 73 mg in 100 cm³ Serum; Maximalwert 87 mg und Minimalwert 63 mg. In 5 Fällen von interstitieller Nephritis betrug der Durchschnittswert 81 mg, der Maximalwert 93 mg und der Minimalwert 67 mg. Bei einem Falle von Übergangsform fand er 50 mg und bei einem an Nierentuberkulose Kranken 70 mg in 100 cm³ Serum. Bei keinem dieser Fälle waren urämische Erscheinungen vorhanden.

HOLWEG macht darauf aufmerksam, dass die von ihm ermittelten Gesamtrest-N-Mengen für die interstitielle Nephritis mit denen von STRAUSS »fast genau« übereinstimmen, aber dass er den von diesem letzteren beobachteten Unterschied hinsichtlich der verschiedenen Nephritisformen nicht hat finden können. Dabei ist aber zu bemerken, dass er, im Gegensatz zu STRAUSS, keine nähere Angaben über die von ihm angewandte Diagnostik der verschiedenen Nephritisformen gemacht hat.

Unter den von ihm untersuchten Nephritisfällen mit Urämie unterscheidet er 2 verschiedene Gruppen. Zu der ersten Gruppe gehören 3 Fälle (1 Fall von parenchymatöser Neph. und 2 Fälle von Übergangsform) »mit mehr oder minder schweren,

¹⁾ HOLWEG: Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 104, 1911, S. 216 und
HOLWEG: Verhandl. des Kongr. f. innere Med., 1911, S. 314.

²⁾ HOLWEG und MEYER: Hofmeister's Beiträge z. chem. Physiol. u. Pathol., 1909, XI, 381.

aber stets deutlich ausgesprochenen urämischen Erscheinungen» (Somnolenz, Benommenheit, Dyspnoe, Asthma urämicum, Erbrechen und einmal Krämpfe), die aber alle, wie auch die Fälle ohne Urämie, die Klinik gebessert verliessen. In diesen 3 Fällen wechselten die Gesamtest-N-Werte zwischen 62 und 96 mg in 100 cm³ Serum, Zahlen also, die gegenüber den bei den Nephritisfällen ohne Urämie ermittelten keinen Unterschied zeigen.

Die zweite Gruppe dagegen umfasst 5 Fälle, die alle unter schweren urämischen Symptomen zugrunde gingen. Es waren dies 4 Kranke mit »Schrumpfniere» und 1 mit sekundärer »Schrumpfniere». Bei den 4 ersten wechselten die Werte zwischen 117 und 340 mg in 100 cm³ Serum. In dem letzten Falle erhielt HOLWEG bei 2 Untersuchungen mit einem Zwischenraum von 2 1/2 Wochen 148 bzw. 197 mg in 100 cm³ Serum. Gewöhnlich waren, wenn bei demselben Kranken mehrere Bestimmungen gemacht wurden, die gefundenen Stickstoffmengen grösser je später im Verlaufe der Krankheit die Untersuchung vorgenommen wurde.

Schliesslich teilt er die Untersuchungsergebnisse von 7 Nephritisfällen (3 parenchymatöse, 2 interstitielle und 2 Fälle von Nierenschädigung bei Hgvergiftung) mit, die er deshalb in eine Gruppe zusammenführt, weil sie, abgesehen von einem Falle, »ohne Krampfstörungen und ohne irgendwelche sonstige Erscheinungen seitens des Nervensystems oder des Verdauungsapparates nur an ihrer Niereninsuffizienz zugrunde gingen», trotzdem sie ebenso hohe Werte des Gesamtest-N:s ergaben wie die vorher mitgeteilten Fälle, die alle unter ausgesprochenen urämischen Symptomen starben. Die Stickstoffmengen wechselten zwischen 144 und 370 mg in 100 cm³ Serum. In 5 dieser Fälle waren die Mengen grösser als 200 mg; die niedrigsten Werte, 144 und 165 mg wurden bei 2 parenchymatösen Nephritiden beobachtet. Bei einem der Patienten trat direkt vor dem Exitus ein etwa 2 Minute dauernder Anfall von Krämpfen ein, die »die ganze Muskulatur des Stammes und der Extremitäten betrafen». HOLWEG will es doch dem subjektiven Ermessen überlassen ob man im vorliegenden Falle einen Teil der Erscheinungen als urämische auffassen will oder nicht, jedenfalls kann man nach seiner Meinung nicht von ausgebildeter Urämie oder Tod im urämischen Koma sprechen.

»Die Grösse des gefundenen Rest-N», sagt HOLWEG, hat dem-

nach auf den Ausbruch des urämischen Symptomenkomplexes keinen entscheidenden Einfluss. Die Retention dieser N-haltigen Produkte im Blute ist einfach als die Folge des Unvermögens der Nieren anzusehen, diese Stoffe aus dem Organismus zu entfernen. Es besteht also in solchen Fällen eine Insuffizienz der Nieren für die Ausscheidung dieser Körper, namentlich des Harnstoffes. Der Anstieg des Rest-N im Blut ist lediglich der Ausdruck dieser Niereninsuffizienz und ist für die Urämie nicht spezifisch. In den letzten Lebenswochen (evtl. -monaten) steigt bei schweren Nephritiden der Rest-N im Blut bald rascher, bald langsamer bis zu den höchsten Werten an, gleichgültig ob dabei urämische Erscheinungen vorhanden sind oder nicht. Die Erhöhung des Rest-N-Wertes wird um so stärker gefunden, je kürzer vor dem Exitus das zur Untersuchung verwendete Blut entnommen ist.»

Schliesslich machte HOLWEG Rest-N-Bestimmungen in 7 Fällen verschiedener Krankheiten (Herzkrankheiten, Pneumonie, Arteriosclerose u. a. mit und ohne Nierenkomplikationen) um zu prüfen, »ob die starken Anhäufungen des Rest-N in den letzten Lebenswochen wirklich eine für letal endenden Nephritiden charakteristische Erscheinung sind, oder ob nicht auch bei anderen Erkrankungen wie bei schweren Herzleiden in den letzten Lebenstagen eine ähnliche Retention von N-haltigen Endprodukten im Blut stattfindet«. Ein solches Verhalten fand er in keinem der Fälle. Wenn Nierenkranke aus anderen Ursachen als ihrer Nierenkrankheit, z. B. an einem Herzleiden zugrunde gingen, so zeigten sie in den letzten Lebenstagen keine nennenswerte Erhöhung des Rest-N (49—95 mg in 100 cm³), und bei Kranken ohne Nierenveränderungen waren die gefundenen Werte kurz vor dem Tode (52—59 mg) nicht grösser als die von ihm bei Nierengesunden als Normalwerte feststellten.

v. MONAKOW¹⁾ fand in 6 Fällen von Nephritis mit Blutdrucksteigerung und urämischen Erscheinungen (Übelkeit, Kopfschmerzen, Schwindel, Appetitlosigkeit, Erbrechen) Rest-N-Mengen zwischen 50 und 313 mg in 100 cm³ Blut. Nur in 2 dieser Fällen waren die Rest-N-Werte kleiner als 100 mg mit 50 bzw. 70 mg, in den übrigen betrugen sie 143 mg und darüber.

¹⁾ v. MONAKOW: Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 115, 1914.

Angaben über die von ihm angewandte Methodik der Rest-N-Bestimmungen fehlen, ebenso Angaben über den Gehalt des normalen Blutes an Rest-N, mit Ausnahme, dass er die bei einem Kranken gefundene Rest-N-Menge, 50 mg in 100 cm³, als normal, »wenn auch an der oberen Grenze des Normalen«, bezeichnet.

Der genannte Kranke war seit mehreren Tagen anurisch, der Blutdruck war hoch und urämische Erscheinungen stellten sich ein. Als die Blutprobe zur Rest-N-Bestimmung genommen wurde, hatte er mindestens 62 mg N retiniert ohne dass der Rest-N-Gehalt des Blutes grösser als 50 mg in 100 cm³ war. Er teilt auch andere Fälle mit, wo trotz erheblicher N-Retention der Rest-N-Gehalt weder des Blutes, noch der vorfindlichen Transsudate eine der N-Retention entsprechende Steigerung zeigten. Er zieht daraus den Schluss, »dass, wenn Stickstoff im Körper retiniert wird, dieser in erster Linie in den Geweben zurückgehalten wird; erst wenn die Gewebe mit N (der übrigens ohne Retention von Wasser im Körper bleiben kann) bis zu einem gewissen Grade übersättigt sind, muss sich die N-Retention im Blut durch Erhöhung des Rest-N geltend machen.«

ASCOLI¹⁾ hat auch den Gesamtrest-N des Blutes nach Kjeldahl bestimmt. Er enteiweisste das Blut durch Mischen desselben bei gewöhnlicher Temperatur mit dem doppelten Volumen einer übersättigten und mit Essigsäure versetzten Kochsalzlösung. Die Werte ergeben sich aus der folgenden Tabelle:

Mg Rest-N in
100 cm³ Blut.

Bronchopneumonie (Rekonvaleszenz)	75,3
Bleikolik (Rekonvaleszenz)	50,2
Pneumonie	62,5
Cirrhose (?)	67,3
Nephrit. subcut.	100,5
» interstit.	102,2
» »	120,3
» »	90,6

¹⁾ ASCOLI: Pflüg. Arch. 1901, Bd. 87, S. 103.

Wie aus der Tabelle hervorgeht, hat auch ASCOLI die höchsten Rest-N-Mengen bei Nephritiden beobachtet. Ausser der Diagnose — parenchymat. oder interstitielle Nephritis — wird nichts über den einzelnen Fall mitgeteilt, auch nicht, ob urämische Symptome vorhanden waren oder nicht.

OSZACKI¹⁾ enteiweisste die Blutsera und die serösen Transsudate durch Fällung mit Uranilazetat. In alles hat er 16 Fälle verschiedener Art untersucht. Unter diesen waren 9 Fälle von chronischer Nephritis und ein Fall von akuter hämorrhagisch-eitriger Nephritis mit 10-tägiger kompletter Anurie. In diesem letztgenannten Falle fand er 210 mg Rest-N in 100 cm³ Blutserum, in den übrigen 9 Fällen wechselten die Werte zwischen 40 und 165 mg in 100 cm³. In einigen der Fälle mit »Urämie« fand er hohe Werte, bis zu 165 mg, aber einmal fand er bei »Urämie« einen so niedrigen Wert wie 40 mg. Er bestätigte die vorher von HOLWEG gemachte Beobachtung, »dass nur diejenigen Fälle chronischer Nephritiden mit oder ohne Urämie erhöhte N-Werte zeigen, welche schlechte Prognose haben«. In den 6 übrigen Fällen — Ventrikelcarcinom, Carcinom der Gallenwege, Ikterus, Delirium tremens — fand er Werte zwischen 21 und 72 mg in 100 cm³ und als Durchschnittswert 42 mg.

AGNEW²⁾ fällte das Blut mit chemisch azetonfreiem Methylalkohol und das so gewonnene Filtrat wurde dann mit alkoholischer Zinkchloridlösung wieder gefällt³⁾. Bei Nephritiden fand er Rest-N-Werte zwischen 12 und 144 mg in 100 cm³. Die grösseren Mengen, besonders die über 100 mg erhielt er nur in Fällen mit gleichzeitiger Urämie.

In der Cerebrospinalflüssigkeit ist der Harnstoff erst von DENIGÈS und SABRAZÈS, 1896,⁴⁾ und von SABRAZÈS und BINAUD, 1897,⁵⁾ in 2 Fällen von tuberkulöser Meningitis gefunden worden. Die Mengen betrugen 15 bzw. 35 mg in 100 cm³. COMBA, 1899,⁶⁾ gibt 15 mg in 100 cm³ als normalen Harnstoffgehalt der Cerebrospinalflüssigkeit an, YVON, THIERY und CAVAZZANI.⁷⁾

¹⁾ OSZACKI: Zft. f. klin. Med., 1913, Bd. 77.

²⁾ AGNEW: Arch. of Int. Med., Bd. 13, 1914.

³⁾ Über die von AGNEW angewandte Methodik siehe: Folin, O. and Denis, W.: Jour. Biol. Chem., 1911, xi, 527.

⁴⁾ DENIGÈS et SABRAZÈS: Revue de Médecine, 1896, p. 833.

⁵⁾ SABRAZÈS et BINAUD: Travaux de Neurologie chirurg., 1897, p. 181.

⁶⁾ COMBA: Clinica med. italiana, 1899, p. 555; zit. nach Mollard et Froment.

⁷⁾ YVON, THIERY et CAVAZZANI: zit. och Mollard et Froment.

WIDAL und FROIN¹⁾ 15—35 mg in 100 cm³. DIRCKSEN²⁾ 10—15 mg, MESTREZAT³⁾ 6 mg Harnstoff und 20, 6 mg Totalreststickstoff.

Der Harnstoffgehalt der Cerebrospinalflüssigkeit bei Nephritiden mit und ohne Urämie ist von vielen untersucht worden, so von WIDAL und FROIN 1904 (l. c.), CARRIÈRE 1905 (l. c.), CHAUFFARD 1907,⁴⁾ CAUSSADE und WILLETTE 1908,⁵⁾ LESIEUR 1909,⁶⁾ MOLLARD und FROMENT 1909,⁷⁾ SOPER und GRANAT 1914,⁸⁾ WOODS 1915.⁹⁾ Alle Autoren stimmen darin überein, dass der Harnstoffgehalt der Cerebrospinalflüssigkeit bei Urämie erheblich ansteigt. MOLLARD und FROMENT teilen ausser ihren eigenen auch einige aus der Literatur zusammengebrachte Fälle anderer Autoren mit, und sie ziehen aus diesen 23 Fällen folgende Schlüsse:

1. Eine merkbare Erhöhung des Harnstoffgehalts der Cerebrospinalflüssigkeit ist nicht für Urämie mit nervösen Symptomen pathognomonisch; sie kann immer vorkommen, wenn die Nierenfunktion geschädigt ist.

2. Ein Harnstoffgehalt der Cerebrospinalflüssigkeit von 400 mg in 100 cm³ bedeutet reine Urämie und einen baldigen letalen Ausgang der Krankheit.

3. Ein Harnstoffgehalt von weniger als 400 mg lässt keine bestimmte Schlüsse zu, sondern ist in Zusammenhang mit den übrigen Symptomen zu würdigen.

Es ist ganz unmöglich, aus den Fällen der genannten Untersucher eine Auffassung vom Verhalten des Rest-N in der Cerebrospinalflüssigkeit bei den verschiedenen Formen von Nierenstörung zu erhalten, da die mitgeteilten Krankengeschichten in den überaus meisten Fällen keine genauen Angaben über Blutdruck, Harn etc. geben. Zuweilen vorkommende Diagnose, wie Nephritis acuta und chronica, Nephritis chronica parenchymatosa und Nephritis chronica interstitialis sind gar

1) WIDAL et FROIN: Compt. rend de la Soc. de Biol, 1904, II. p. 282.

2) „ „ „ Gaz. des Hôp., 1904, p. 1187.

3) DIRCKSEN: Thèse de Paris, 1900—01; zit. nach Mollard et Froment.

4) MESTREZAT: Le Liquide Céphalo-Rachidien, Paris 1912.

5) CHAUFFARD: Sem. med., 1907, p. 541.

6) CAUSSADE et WILLETTE: Bull. et Mém. de la Soc. méd. des Hôp., 1908, p. 199.

7) LESIEUR: die Fälle sind bei Mollard et Froment veröffentlicht worden.

8) MOLLARD et FROMENT: Journ. de Physiol. et de Pathol. gén., 1909, p. 263.

9) SOPER and GRANAT: The Archives of internal Medicine, Bd. 13, 1914.

9) WOODS: The Archives of internal Medicine, Bd. 16, 1915.

zu vieldeutig. In einigen Fällen wird von »très forte tension» berichtet, in anderen von »Albuminurie légère» oder »Albuminurie abondante»; alle andere Angaben fehlen aber. Wie aus den betreffenden Publikationen zu sehen ist, sind die Fälle hinsichtlich der urämischen Erscheinungen zusammengestellt; meistens handelt es sich um sogenannte nervöse Urämie (Benommenheit, Coma, Zuckungen, eklamptische Anfälle). Unter den von WIDAL und FROIN untersuchten Kranken gibt es einige, die neben Nierenstörungen auch Symptome (Benommenheit, Coma, Konvulsionen) darboten, die urämischer Natur sein können, die aber ebenso gut durch bei der Sektion gefundene Gehirnherde erklärt werden können.

1910 machte FROMENT¹⁾ eine neue Zusammenstellung von 57 Fällen. Es waren dies die 23 Fälle, die er mit MOLLARD 1909 veröffentlicht hatte, und 34 neue Fälle. Aus diesen zog er den Schluss, dass alle pathologischen Zustände ohne Nierenaffektion einen unbedeutenden Harnstoffgehalt der Cerebrospinalflüssigkeit zeigten, namentlich 0—15 mg in 100 cm³, und dass er niemals den Wert von 100 mg erreicht. Bei nervöser Urämie dagegen wechseln die Mengen zwischen 150 und 450 mg in 100 cm³. Gewisse Fälle ohne deutliches Symptomenbild der Urämie zeigen eine ausgesprochene Erhöhung der Harnstoffmenge, z. B. 250—290 mg in 100 cm³ in Fällen von Morbus Brighti oder Arteriosclerosis, wo man bei der Section multiple cerebrale Erweichungen, cerebrale Hämorrhagien oder Meningitis findet. Wenn der Harnstoffgehalt der Cerebrospinalflüssigkeit 400 mg in 100 cm³ erreicht oder überschreitet, kann man sicher sagen, dass eine reine oder kombinierte Urämie besteht, und dass ein schlechter Ausgang sehr nahe ist. Wenn der Harnstoffgehalt weniger als 100 mg in 100 cm³ ist, ist die Diagnose Urämie unsicher. Wenn der Harnstoffgehalt zwischen 100 und 300 mg liegt, handelt es sich gewöhnlich, aber nicht immer, um eine reine Urämie, und wenn es eine Urämie ist, ist die Prognose oft günstig.

1914 veröffentlichten VOLHARD und FAHR²⁾ ihre Untersuchungen bei Nierenkranken; diese zusammen mit den von anderen Untersuchern während der nächstvorigen 10 Jahre ermittelten Tatsachen und Gesichtspunkten auf dem fraglichen Gebiete

¹⁾ FROMENT: Lyon méd, 1910, cit. nach Soper und Granat.

²⁾ VOLHARD und FAHR: Die Brightsche Nierenkrankheit, Berlin, 1914.

führten sie zu einer neuen Einteilung der diffusen Nierenkrankheiten mit einer vorher vergebens erstrebten Übereinstimmung zwischen Klinik und pathologischer Anatomie. VOLHARD und FAHR unterscheiden zwischen degenerativen Prozessen in den Nierenepithelien mit deren Folgen, sogenannte Nephrosen, entzündliche Prozesse oder Nephritiden und sclerotische Prozesse, Nierensclerosen. Auch kommen Kombinationen dieser verschiedenen Formen vor. Im grossen sind ihre Anschauungen von späteren Untersuchern gestützt worden, so von MACHWITZ und ROSENBERG,¹⁾ LÖHLEIN,²⁾ und haben grosse Verbreitung gefunden; gegen gewisse Einzelheiten sind Einwände erhoben worden. Besonders gilt dies die behauptete Pathogenese des sogenannten Kombinationsform, die von LÖHLEIN (l. c.) bestritten wird. In einer späteren Arbeit hat VOLHARD³⁾ auf die gemachten Einwände Rücksicht genommen und betreffs der genannten Streitfrage scheint zwischen ihm und LÖHLEIN Einigkeit zu bestehen.

Es ist nicht meine Meinung, hier eine nähere Beschreibung der Lehren von VOLHARD und FAHR zu geben, da sie in ihren Einzelheiten allgemein bekannt sind; ich will nur die von ihnen gefundenen Beziehungen zwischen Rest-N und den verschiedenen Formen von Nierenstörung erwähnen.

Der Totalrest-N wurde bestimmt und stets auf das gesamte Blut. Die Enteiweissung geschah nach der Methode von RONA und MICHAELIS und die N-Menge im Filtrate wurde nach KJELDAHL ermittelt.

Bei Gesunden fanden sie 20—40 mg Rest-N in 100 cm³ Blut.

Bei Nephrosen wurde der Rest-N »niemals stärker erhöht« gefunden: Werte von 80 mg in 100 cm³ Blut waren selten, und Werte über 100 mg kamen nur kurz ante mortem vor, oder wenn Anurie infolge von Komplikationen eintrat. Bei den nekrotisierenden Nephrosen dagegen beobachteten sie auch

¹⁾ MACHWITZ und ROSENBERG: Münchener med. Wft., 1916, S. 1285 und 1543.
 , , , Deutsch. med. Wft., 1916, S. 1188, 1219 und 1258.

²⁾ LÖHLEIN: Med. Klin., 1916, S. 741, 872, 1042.

, , , 1918, S. 136.

, Ziegl. Beitr. z. path. Anat., 1917, Bd. 63.

, Zbl. f. Pathol., 1917, S. 209.

, Med. Klin., 1917, S. 1111.

³⁾ VOLHARD: Erkrankungen der Nieren in Handbuch der inneren Med., herausgegeben von Mohr und Staehelin, Berlin, 1918.

ohne Anurie mehrere Tage vor dem Tode hohe Rest-N-Werte; so haben sie einen Fall von Sublimatnekrose mit 62 mg Rest-N in 100 cm³ Blut 8 Tage vor dem Tode und 316 mg Rest-N 7 Tage später.

In akuten zur Genesung kommenden Glomerulonephritiden verhielt sich der Blut-Rest-N oft normal; doch waren Erhöhungen desselben von 50—100 mg in 100 cm³ nicht selten. Die grösste Rest-N-Menge, die sie in einem zur Ausheilung kommenden Falle beobachteten, betrug 195 mg in 100 cm³.

In dem II. Stadium der chronischen Glomerulonephritis, dem Stadium der Kompensation, sind die Rest-N-Zahlen nicht erhöht. Dagegen ist in dem Stadium III oder Endstadium der chronischen Glomerulonephritis eine Erhöhung des Rest-N als die Regel anzusehen. Teils findet man Werte an der oberen Grenze des Normalen, 40—60 mg in 100 cm³, teils Werte von 100—200 mg, »die den Ausbruch der Azotämie unmittelbar erwarten lassen.« Bei Vorhandensein von Urämie sind die Rest-N-Werte durchgehend hoch, wenn auch kein strenger Parallelismus zwischen Höhe des Rest-N und Dauer der Krankheit besteht; so sahen sie Kranke schon bei Rest-N-Werten von 145 mg in 100 cm³ sterben, andere dagegen mit 193 mg Rest-N sich für einige Zeit erholen. Doch sehen sie bei Rest-N-Werten über 100 mg in 100 cm³ Blut »stets das Ende in nahe Ferne gerückt«.

Bei der gutartigen Nierensclerose wurden in 58 darauf untersuchten Fällen »fast durchwegs Zahlen gefunden, die sich im Bereich des Normalen, d. h. unter 50 mg in 100 cm³ Blut bewegten«. Bei gut kompensiertem Herzen kam eine Rest-N-Erhöhung nicht vor; bei schwerer Herzinsuffizienz und kurz vor dem Tode ebenso wie bei Resorption von Ödemen fanden sie etwas erhöhte Werte. Doch kamen so grosse Mengen wie 100 mg in 100 cm³ Blut und darüber niemals, auch nicht in den Fällen mit schwerer Herzschwäche, vor.

Bei der sogenannten Kombinationsform sind nach eingetretener Niereninsuffizienz die Verhältnisse dieselben wie bei der chronischen Glomerulonephritis im Insuffizienzstadium.

Von den verschiedenen Fraktionen des Rest-N sind sicher noch nicht alle bekannt. Ausser den oben genannten — Harnstoff,

Harnsäure und Ammoniak — sind bisher isoliert worden das Kreatin, das Kreatinin, das Indikan und einige Aminosäuren. Die wenigstens quantitativ wichtigste der bekannten Fraktionen ist der Harnstoff, der wohl niemals weniger als 50 % des Gesamtrest-N ausmacht. Nach SCHÖNDORFF¹⁾ besteht 56 % des Retentions-N im Menschenblute aus Harnstoff-N STRAUSS²⁾ hat in einigen Fällen von Nephritis und Lebercirrhose Harnstoffbestimmungen nach GÜMLICH³⁾ ausgeführt. Dabei, wie auch bei seinen Untersuchungen über die übrigen Rest-N-Fractionen, beziehen sich die Werte nicht auf Blutserum, sondern auf Transsudate. Er glaubt aber eine Übertragung der gewonnenen Werte auf das Blutserum deshalb gerechtfertigt, weil Untersuchungen dargetan haben, dass der Gesamtretentions-N im Blutserum sich »ähnlich« verhält wie in Transsudaten, und weil dies Verhalten auch für das Ammoniak zutrifft. Bei seinen Untersuchungen schwankte der Harnstoffgehalt des Retentions-N zwischen 73 % und 80 % (Mittelwert 75 %). Er war in Fällen von interstitieller Nephritis etwas höher als bei parenchymatöser Nephritis. Da STRAUSS Untersuchungen in dieser Hinsicht nicht systematisch, sondern nur »gelegentlich« ausgeführt hat, will er aus ihnen »keine zu weitgehenden Schlüsse« ziehen, um so viel mehr als die Zahl der Bestimmungen klein ist.

Im Ascites von 10 verschiedenen Leberkranken »ohne klinisch nachweisbare Nierenerkrankung« fand STRAUSS Harnsäuremengen, die zwischen 1,05 und 2,79 mg in 100 cm³ schwankten. Der Mittelwert betrug 1,77 mg. Hautödeme von 3 Herzkranken im Inkompensationsstadium zeigten einen Durchschnittswert von 4,94 mg, einen Maximalwert von 8,04 mg und einen Minimalwert von 2,73 mg Harnsäure in 100 cm³.

Er hat auch Ascites und Hautödem in 38 Fällen von Nierenerkrankungen untersucht. Das Material wurde in 3 verschiedene Gruppen eingeteilt: chron. interstitielle Nephritiden, chron. parenchymatöse Nephritiden und Übergangsformen.

Die zur ersten Gruppe gehörenden 12 Fälle zeigten einen Durchschnittswert von 8,64 mg, einen Maximalwert von 10,05 und einen Minimalwert von 7,08 mg in 100 cm³. Bei den chron. parenchymatösen Nephritiden (14 Fälle) betrug der Durch-

¹⁾ SCHÖNDORFF: Pflüg. Arch. Bd. 74.

²⁾ STRAUSS: Die chron. Nierenentzündungen, Berlin 1902.

³⁾ GÜMLICH: Zft. f. physiol. Chemie, Bd. 17, 1893.

schnittswert 3,88 mg, der Maximalwert 17,01 und der Minimalwert 1,01 mg und bei den Übergangsformen der Durchschnittswert 4,30 mg, der Maximalwert 6 mg und der Minimalwert 3 mg.

An einer Anzahl Fällen derselben Krankheiten untersuchte er auch den prozentualen Anteil des Harnsäure-N an dem gesamten Rest-N. Dabei fand er in den Fällen von Lebererkrankungen ohne Komplikation mit Nephritis oder Fieber für den Harnsäure-N einen Durchschnittswert von zirka 2,4 % des gesamten Retentions-N mit einem Minimum von 1,7 % und einem Maximum von 3,4 % und er glaubt, dass »Werte, die über 3,4 % liegen, wohl pathologisch sein dürften«. Die Fälle von Schrumpfnire erhoben sich durchschnittlich über das Mittel von 2,4 %, aber nur selten über die obere Grenze des Normalen. Die Fälle von parenchymatöser Nephritis zeigten meistens dasselbe Verhalten, aber auch da kamen höhere Werte vor. Bei den Übergangsformen lagen einige Werte innerhalb der »normalen Grenzen«, doch kamen auch Werte vor, die 4 % überschritten. Dies war »besonders bei Vorhandensein mehr oder weniger ausgeprägter urämischer Zustände« der Fall. Auch zweimal bei Herzkrankheiten fand STRAUSS Werte über 4 %.

STRAUSS hat in 57 Fällen Ammoniakbestimmungen gemacht. Nur einige von diesen sind auf Blutserum ausgeführt. Der überwiegende Zahl sind auf Ascites, Pleuraflüssigkeit und Hautödem gemacht mit Hinsicht auf den obengenannten Befund Winterbergs, wonach ein Rückschluss vom Ammoniakgehalt der Transsudate auf den des Blutserums erlaubt sei. Die Enteiweissung geschah durch Erhitzen der Flüssigkeit unter Hinzufügen der geeigneten Menge 2 %-iger Essigsäure. Nach erfolgter Koagulation wurde filtriert und die Eiweissfällung bis zur Chlorfreiheit des Filtrats mit destilliertem Wasser nachgewaschen. Nach Einengung der vereinigten Filtrate wurde die Ammoniakmenge nach Schlösing bestimmt. Um einen Normalwert anzugeben, geht er von seinen Untersuchungen an Ascitesflüssigkeiten von 4 an Lebereirrhose Kranken aus, bei denen die den Ammoniakgehalt beeinflussenden Momente, Fieber und Nephritis, fehlten. Bei diesen fand er als Mittelwert 1,66 mg in 100 cm³, als Maximum 2,18 mg und als Minimum 1,33 mg.

Unter 45 Nephritisfällen fand er den höchsten Durchschnittswert, 6,3 mg (Max. 8,5 mg, Min. 4,8 mg) bei der chron. interstitiellen Form (12 Fälle). Bei 13 Fällen chron. parenchymatöser Nephritis betrug der Mittelwert 3,03 mg in 100 cm³, der

Max.-Wert 5,8 mg und der Min.-Wert 1,27 mg. Unter diesen Kranken waren die grössten Ammoniakmengen — über 4 mg — bei 2 Patienten vorhanden, die gleichzeitig an einer vorgeschrittenen Tuberkulose litten; bei den übrigen waren die Mengen wesentlich kleiner.

Bei den Übergangsformen (14 Fälle) ergab sich ein Mittelwert von 4,25 mg in 100 cm³; der Minimalwert betrug 1,27 mg, der Maximalwert 8,13 mg, welches letzteres nach STRAUSS Meinung »wohl durch die Urämie beeinflusst sein dürfte«; da bei allen anderen Bestimmungen viel niedrigere Werte gefunden wurden.

Unter den hier angeführten Fällen waren es viele, die Symptome von chron. Urämie zeigten. Bei diesen waren die Ammoniakwerte besonders hoch, ebenso wie bei einigen Fällen (6) von parenchymatöser Nephritis mit Urämie, was dem Verfasser einerseits den Eindruck macht, dass die Urämie eine Neigung hat, den Ammoniakgehalt »besonders stark in die Höhe zu treiben«, andererseits ihn dazu veranlasst, die hier mitgeteilten Durchschnittswerte für die verschiedenen Nephritisformen als »etwas zu hoch ausgefallen« zu betrachten, und er glaubt, »dass als Durchschnittswerte für die parenchymatöse Nephritis etwa 1,5—2 mg, für die interstitielle Nephritis etwa 4—7 mg und für die Übergangsformen etwa 2—3 mg anzunehmen sein dürften«.

Auch glaubt STRAUSS seine obengenannte Vermutung über den Einfluss der Urämie auf die Ammoniakwerte dadurch gestützt, dass er in 4 Fällen von Urämie, bei denen er den Ammoniakgehalt des Blutserums ermittelt hat, Werte zwischen 6,67 und 15,78 mg in 100 cm³ fand, während der Ammoniakgehalt des Blutserums in 2 Fällen von interstitieller Nephritis ohne Urämie 1,7 bzw. 3,4 mg in 100 cm³ betrug.

Für den Ammoniak-N des Blutserums gibt STRAUSS einen Normalwert von 5,4 % des gesamten Rest-N an, mit einem Maximum von 7,7 % und einem Minimum von 3,5 %. Sowohl bei parenchymatöser, als bei interstitieller Nephritis wird dieser Normalwert zuweilen überschritten und besonders dann, wenn es sich um urämische Zustände handelt.

Mit den von WINTERBERG ermittelten Werten verglichen sind die STRAUSSchen durchgehend entschieden sehr hoch. Das kann in mehreren Umständen seinen Grund haben. Erstens haben sie verschiedene Körperflüssigkeiten untersucht—WINTERBERG

immer Blut, STRAUSS dagegen Transsudate verschiedener Herkunft.

Auch HOLWEG¹⁾ hat Untersuchungen über die Zusammensetzung des Rest-N im Blutserum bei einer Anzahl Nierengesunden und Nierenkranken gemacht. Nach Enteiweissung des Blutserums in der oben (Seite 18) beschriebenen Weise, wurde das Filtrat mit Tannin gefällt. Durch ein solches Vorgehen erhielt er folgende Aufteilung des Rest-N:

1. einen durch Tannin fällbaren Anteil,
2. einen durch Tannin nicht fällbaren Anteil, abzüglich des Harnstoffes,
3. den Harnstoffanteil.

Über die Zusammensetzung dieser Fraktionen sagt HOLWEG: »Wenn auch die Natur der in den Fraktionen 1 und 2 enthaltenen Stoffe nicht genügend bekannt ist, so ist doch sicher, dass in der tanninfällbaren Fraktion etwa vorhandene Albumosen, in der nicht fällbaren die Aminosäuren und sonstige Endprodukten — vom Harnstoff abgesehen — enthalten sind».

Bei Nierengesunden (Nerven-, Magen-, Lungenkranken etc.) betrug das Rest-N im Mittel 51 mg in 100 cm³, und von diesen kamen als Durchschnittswerte

auf den Harnstoff-N	60,8 %
auf den durch Tannin fällbaren Anteil	11,7 »
auf den durch Tannin nicht fällbaren Anteil	27,4 »

Bei parenchymatöser Nephritis ohne Urämie betrug das Rest-N im Durchschnitt 73 mg in 100 cm³. Davon fielen

auf den harnstoff-N	60,13 %
auf den durch Tannin fällbaren Anteil	19,93 »
auf den durch Tannin nicht Fällbaren Anteil	19,93 »

Bei interstitieller Nephritis ohne Urämie betrug der Rest-N im Mittel 81 mg in 100 cm³. Davon fielen

auf den Harnstoff-N	54,43 %
auf den durch Tannin fällbaren Anteil	23,44 »
auf den durch Tannin nicht fällbaren Anteil	22,32 »

In 3 Fällen von klinisch ausgesprochener Urämie (1 Fall von parenchymatöser Nephritis und 2 Fälle von Übergangsform), die aber alle die Klinik gebessert verliessen, waren die für den

¹⁾ HOLWEG: Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 104, 1911, s. 216.

Gesamtrest-N wie für seine einzelnen Fraktionen gefundene Zahlen fast genau dieselben wie bei den Fällen von Nephritis ohne Urämie. Ganz anders war dagegen bei Nephritikern, die unter schweren urämischen Erscheinungen zu Grunde gingen. Es waren dies 4 Kranke mit »Schrumpfniere« und 1 mit »sekundärer Schrumpfniere«. Sie zeigten alle eine beträchtliche Erhöhung des Rest-N, 117—340 mg in 100 cm³, die fast ausschliesslich auf Kosten des Harnstoff-N zustande gekommen ist. Von den übrigen Fraktionen ist der durch Tannin fällbare Anteil absolut ebenso gross wie in den oben erwähnten Fällen und der durch Tannin nicht fällbare Anteil etwas angestiegen; in Prozentsen ausgedrückt sind sie aber beträchtlich zurückgegangen, wie aus nebenstehender Tabelle hervorgeht.

Harnstoff-N	78	%	} des Gesamtrest-N
Der durch Tannin fällbare Anteil	6,7	>	
Der durch Tannin nicht fällbare Anteil	15	>	

Schliesslich führt HOLWEG 7 Fälle verschiedener Nierenerkrankungen (3 parenchymatöse, 2 interstitielle und 2 Fälle von Nierenschädigung bei Hg-vergiftung) zusammen, die trotz Abwesenheit urämischer Symptome eine ebensogrosse Erhöhung des Rest-N zeigten wie die 4 letzterwähnten Kranken mit Urämie. Auch die einzelnen Fraktionen verhielten sich zur Grösse des Gesamtrest-N genau wie in diesen. Alle gingen sie nur an ihrer Niereninsuffizienz zu Grunde. Die Rest-N-Mengen wechselten zwischen 144 und 370 mg in 100 cm³ und davon kamen

auf den Harnstoff N	78,5	%
auf den durch Tannin fällbaren Anteil	5,1	>
auf den durch Tannin nicht fällbaren Anteil	16,4	>

Nach AGNEW¹⁾ macht der Harnstoff-N 23,1—96,6 % des Gesamtrest-N aus; die höheren %-Zahlen fand er bei grösseren Stickstoffretentionen.

FOSTER²⁾ fand bei Urämie einen Harnstoff-N-Gehalt von 36—90 % des Gesamtrest-N.

Untersuchungen über die quantitative Zusammensetzung des Rest-N des Blutes und der Cerebrospinalflüssigkeit bei Nieren-

¹⁾ AGNEW: l. c.

²⁾ FOSTER: Arch of Int. Med. 1912, x, 414.

krankheiten hat auch Woods¹⁾ gemacht. In beiden Flüssigkeiten wurden die Gesamtrest-N- und die Harnstoffmenge untersucht. Im Blute wurden auch Harnsäure, Ammoniak, Kreatin, Kreatinin und Aminosäure-N- bestimmt.²⁾ Die Zunahme des Blutharnstoffs und Blutkreatins gingen im grossen der des Totalrest-N proportional und machten im Durchschnitt, Harnstoff 63,4 %, Kreatin 3,4 % des letzteren aus. Bei steigender Totalstickstoffretention wuchs das Ammoniak derselben nicht proportional; bei niedrigen Rest-N-Werten 0,4 %, bei höheren nur 0,1 % des Gesamtrest-N. Dasselbe Verhalten zeigte die Harnsäure. Im Mittel betrug ihre Menge 1,06 % des Gesamtrest-N. Bei den kleineren Reststickstoffmengen aber — 26,77—60,61 mg in 100 cm³ — war der Harnsäure-N im Durchschnitt 1,31 % mit einem Maximum von 2,07 % und einem Minimum von 0,84 %; bei Rest-N-Werten zwischen 71,34 und 257,70 mg betrug er im Mittel 0,70 % desselben, und nur zweimal erhob er sich über 1 % mit 1,20 bzw. 1,04 %. Auch der Aminosäure-N war der Grösse des Gesamtrest-N nicht proportional. Im Mittel betrug er 14,89 % des letzteren. Bei den kleineren Gesamtrest-N-Mengen, 26,77—60,61 mg, machte er im Mittel 18,18 % desselben aus, bei den grösseren Rest-N-Mengen, 71,34—138,10 mg, aber nur 8,31 %. Das Kreatinin betrug 2—7 % des Gesamtrest-N, im Durchschnitt 3,9 %; nur in einem Falle machte er 12 % desselben aus.

Bei Nierengesunden fanden FOLIN und DENIS,³⁾ die sich einer kolorimetrischen Methode zur Kreatininbestimmung bedienten⁴⁾ meistens Werte unter 1,8 mg in 100 cm³ Blut. In einem Falle von sekundärer Anämie fanden sie 2,5 mg und ebenso Werte zwischen 2,0 und 2,5 mg bei einigen anderen Krankheiten.

In Fällen von Nephritis, besonders in den mit Urämie kom-

¹⁾ WOODS: Arch. of Int. Med. Bd. 16, 1915.

²⁾ Über die von WOOD angewandten Methoden siehe: für Gesamtrest-N, Harnstoff und Ammoniak Folin, O., and DENIS, W.: New methods for the determination of Total Nonprotein Nitrogen, Urea and Ammonia in the Blood, Jour. Biol. Chem., 1912, xi, 527; für Harnsäure Folin, O., and DENIS, W.: A new (Colorimetric) method for the determination of Uric Acid in Blood, Jour. Biol. Chem., 1912—1913, xiii, 469; für Kreatin und Kreatinin FOLIN, O., and DENIS, W.: On the Determination of Creatinin and Creatin in blood, milk and tissues, Jour. Biol. Chem., 1914, xvii, 475; für Harnstoff-N van Slyke and Cullen: A permanent Preparation of Urease and Its Use in the Determination of Urea, Jour. Biol. Chem., 1914, xix, 221; für Aminosäure-N Van Slyke and Meyer: The Amino-Acid Nitrogen of the Blood, Jour. Biol. Chem., 1912, xii, 399.

³⁾ FOLIN und DENIS: Journ. of biol. chem., 17, 1914.

⁴⁾ FOLIN „ : „ „ „ „ „ „ „

plizierten, waren die Kreatininmengen im Blute beinahe immer gross, 10,0—32,0 mg in 100 cm³, doch kamen auch Fälle vor, wo trotz sehr grossen Totalrest-N-Mengen das Blutkreatinin die bei Nierengesunden beobachteten Werte nicht überschritt. So betrug es in einem Falle 1,4 mg in 100 cm³ Blut mit einem Totalrest-N-Gehalt von 326 mg, in einem anderen Falle 1,0 mg bei einem Totalrest-N-Werte von 100 mg. Wenn man von diesen 2 letztgenannten Fällen absieht, in denen das Blutkreatinin vom Totalrest-N 0,16 bzw. 0,38 % ausmacht, betrug es von dem letztgenannten 1,4—5,8 % mit einem Mittel von 3,52 %. Diese Werte stimmen mit denen von Woods gut überein. Sie haben beide mit derselben Methodik gearbeitet.

ROSENBERG,¹⁾ der auch die von FOLIN angegebene Methode angewandt hat, fand bei 3 gesunden Individuen den Kreatininhalt des Blutes zwischen 0,77 und 1,08 mg in 100 cm³ schwankend. Was für die übrigen Rest-N-Fractionen gewöhnlich ist, so fand er auch das Blutkreatinin bei den obengenannten 3 Gesunden nach Zufuhr von 300 gm Fleisch vorübergehend ein wenig erhöht — 1,0 bis 1,33 mg.

Bei 41 an verschiedenen Krankheiten — Pneumonie, Diabetes, Lebercirrhose, Apoplexie, Ulcus ventriculi, Angina u. A. m. — leidenden, aber Nierengesunden bewegten sich die Kreatininwerte zwischen 0,6 und 1,6 mg in 100 cm³ Blut. Er sieht den letztgenannten Wert als obere normale Grenze an und spricht von Hyperkreatininämie, wenn man mit der von ihm angewandten Methodik mehr als 1,6 mg in 100 cm³ Nüchternblut findet.

Bei Nierenkranken, »bei denen eine schwerere, zur Retention von Harnstoff oder Indikan führende Insuffizienz der Niere nicht bestand«, schwankten die Kreatininwerte innerhalb derselben Grenzen wie bei Nierengesunden — 0,6 bis 1,6 mg.

In 77 Fällen von Nierenkrankheit mit erhöhtem Rest-N-Gehalte des Blutes zeigten die meisten auch eine Erhöhung des Blutkreatinins. Werte von 10 mg in 100 cm³ und darüber waren nicht selten. Der höchste beobachtete Wert betrug 37,5 mg. Nur in 11 Fällen wurden Kreatininzahlen unter 1,6 mg wie bei Normalen beobachtet. Einige von diesen waren »ganz

¹⁾ ROSENBERG: Münch. med. Wft., 1916, S. 928.

frische Nephritiden» mit geringer Erhöhung des Blutharnstoffes, bei den übrigen handelte es sich um abheilende Azotämien.

Da ROSENBERG den Gesamtrest-N nicht gleichzeitig bestimmt hat, so weiss man nicht, wieviel die von ihm gefundenen Kreatininmengen von demselben prozentisch ausmachen.

Auch macht ROSENBERG darauf aufmerksam, dass sich das Blutkreatinin wie auch das Blutindikan viel schwerer als der Blutharnstoff alimentär beeinflussen lässt, und dass in Fällen mit normalen Blutharnstoff und erhöhter Kreatininmenge die Hyperindikanämie anzeigt, »dass eine schwerere, zur Retention neigende Insuffizienz der Niere vorliegt».

Das Indikan im Blutserum ist zuerst von OBERMAYER und POPPER¹⁾ nachgewiesen worden. Mit der von ihnen angewandten OBERMAYER'schen Indikanprobe gelang der Indikannachweis im Blutserum von Gesunden nicht, ebenso auch nicht bei Kranken mit gesunden Nieren. Im Blutserum von Urämiekranken gelang der Nachweis zwar nicht in jedem Falle; sie halten aber die Anwesenheit von mit der obengenannten Probe nachweisbaren Indikanmengen im Blute als »einen für Urämie ganz charakteristischen Befund«. . Quantitative Bestimmungen haben sie nicht gemacht.

TSCHERTKOFF²⁾ benutzte auch die OBERMAYER'sche Indikanprobe, wandte aber gleichzeitig eine kolorimetrische Methode zur quantitativen Bestimmung des gefundenen Indikans an. Er machte als erster darauf aufmerksam, dass die sogenannte Indikanämie nur in den Fällen von Urämie, die mit Azotämie verbunden sind, auftritt, und zwar nur dann, wenn die Stickstoffretention eine gewisse Höhe erreicht hat. In den von ihm untersuchten Fällen begann die Indikanämie bei einem Harnstoffgehalt des Blutserums von 120—150 mg in 100 cm³. In Fällen mit mehr als 150 mg Harnstoff vermisste er niemals Indikan. Bei dem Rückgang der Azotämie in den akuten Fällen verschwand das Indikan auch schon bei einem Harnstoffgehalt des Blutserums von 120—150 mg in 100 cm³ und TSCHERTKOFF behauptet, dass das Fehlen des Indikans in solchen Fällen, auch wenn der Harnstoffgehalt noch erhöht ist, ein günstiges prognostisches Zeichen ist. In chronischen Fällen von Nephritis aber ist seiner Ansicht nach die Indikanämie von einer gleich schlechten Prognose wie ein Harnstoffgehalt des Blutserums von über 150 mg in 100 cm³.

¹⁾ OBERMAYER und POPPER: Zft. f. klin. Méd., 72, 1911.

²⁾ TSCHERTKOFF: Deutsch. med. Wft., 36, 1914.

und sie bleibt, wie das Kreatinin, auch in den Fällen bestehen, wo man übrigens die Azotämie durch alimentäre Einflüsse bis auf das normale Niveau herabdrücken kann. In keinem der derartigen Fällen sah er die Azotämie zurückgehen, sondern alle starben innerhalb von vier Monaten, zum Teil sogar nach wenigen Wochen.

Die höchste von TSCHERTKOFF bei akuter Nephritis beobachtete Indikanmenge in 100 cm³ Blutserum betrug 0,3 mg und in allen akuten Fällen waren trotz ebensogrosser oder noch grösserer Harnstoffretention die Indikanmengen kleiner als in den chronischen Fällen.

Wenn man davon absieht, dass Indikan immer im Blutserum nachzuweisen war, sobald dessen Harnstoffgehalt mehr als 150 mg in 100 cm³ betrug, so bestand kein strenger Parallelismus zwischen der Höhe der Harnstoffretention und der Grösse der gefundenen Indikanmenge. So fand TSCHERTKOFF in einem Falle von akuter Nephritis mit einem Harnstoffgehalt des Blutserums von 375 mg in 100 cm³ 0,2 mg Indikan in derselben Menge, in einem anderen mit 186 mg Harnstoff 0,2 mg Indikan, in einem dritten mit 620 mg Harnstoff 1,0 mg Indikan und in einem vierten mit 334 mg Harnstoff 6,0 mg Indikan. Auch in den Fällen von chronischer Nephritis waren die Beziehungen zwischen Grösse der Harnstoffretention und Indikanmenge ebenso unregelmässig. Die grösste beobachtete Indikanmenge in den chronischen Fällen betrug 10,0 mg in 100 cm³.

Auf Grund von 2 Fällen, die er längere Zeit zu beobachten Gelegenheit hatte, stellt er die Behauptung auf, »dass die Indikanämie ein noch bisweilen sichereres Zeichen der Niereninsuffizienz darstellt als die Harnstoffretention, und dass die Fälle, die bei relativ geringer Harnstoffretention eine Indikanämie aufweisen, prognostisch ebenso ungünstig zu beurteilen sind wie diejenigen mit entsprechend erhöhtem Harnstoffgehalt« (über 150 mg in 100 cm³).

Weder in 24 Fällen von Diabetes, Myocardit und Arteriosclerose ohne Nierenschädigung, noch bei 24 Nierenkranken mit 60 mg Harnstoff in 100 cm³ Blutserum und darunter konnte er jemals Indikan im Blute nachweisen.

1915 beschrieb JOLLES¹⁾ ein neues Verfahren zur quantitativen Bestimmung des Indikans im Harn. Seine Methode soll

¹⁾ JOLLES: Zft. f. physiol. Chem., 94 und 95, 1915.

ausserordentlich empfindlich sein, denn sie gestattet nach JOLLES 0,0032 mg Indikan in 10 cm³, Harn nachzuweisen, während die OBERMAYER'sche Indikanreaktion noch bei 0,013 mg Indican in 10 cm³. Harn negativ bleibt. Sie ist also etwa viermal so empfindlich als OBERMAYERS Methode, ein Verhalten, das auch ROSENBERG¹⁾ beobachtet hat.

HAAS²⁾ hat das JOLLES'sche Verfahren zur Indikanbestimmung auf Blut gesunder Menschen angewandt. Bei Verwendung von 60 cm³ Serum gabes in jedem Falle positiven Ausschlag, auch bei Menschen mit seit langer Zeit eiweissarmer Diät. Anderseits sah er nach Genuss von 500 gm bis 1000 gm Fleisch keine nennenswerte Erhöhung des Blutindikans; die Werte überschritten niemals 0,082 mg in 100 cm³ Serum.

Der Indikangehalt der verschiedenen menschlichen Blutsera schwankte innerhalb enger Grenzen, 0,026—0,082 mg in 100 cm³. Er fand vor allem bei Magen- und Darmkrankheiten die mit vermehrter Eiweissfäulnis verbunden waren, meistens erhöhte Werte des Blutindikans. Diese überstiegen doch höchstens das 3 fache von dem, was man bei Gesunden gewöhnlich fand. Die grösste Indikanmenge in den diesbezüglichen Fällen (ohne Zeichen von Niereninsuffizienz) betrug 0,145 mg in 100 cm³.

Wie TSCHERTKOFF hat auch HAAS Fällen gesehen, wo bei niedrigen Rest-N-Werten im Blute »eine nicht unmerkliche Indikanämie zu finden war». Auch er macht darauf aufmerksam, dass, wenn Indikan in jedem Blute nachzuweisen ist, hat der Begriff Indikanämie seine pathologische Bedeutung verloren, weshalb die Indikanämie erst dann als pathologisch anzusehen ist, wenn sie die normalerweise vorkommen den Grenzen überschreitet. Aus diesem Grunde hält ROSENBERG (l. c.) es für richtig, den Ausdruck Indikanämie in pathologischer Bedeutung durch Hyperindikanämie zu ersetzen.

In Fälle von Niereninsuffizienz, wobei er (HAAS) eine Niereninsuffizienz als dann vorhanden annimmt, »wenn die oberste Grenze der normalerweise vorkommenden R. N.-Werte nach HOLWEG also ungefähr 0,060 mg in 100 cm³ überschritten ist», fand er viel grössere Indikanmengen im Blute als er jemals bei Gesunden und bei Kranken ohne Niereninzuffizienz beob-

¹⁾ ROSENBERG: Arch. f. experiment. Path. u. Ther. 79, 1916.
» Münch. med. Wft., 4, 1916.

²⁾ HAAS: Münch. med. Wft., 31, 1915.
» Deutsch. Arch. f. klin. Med., 121, 1917.

achtet hatte, 0,168—2,4 mg in 100 cm³ Serum. Als die unterste Grenze des Blutindikans, die »eindeutig im Sinne einer Niereninsuffizienz spricht«, nennt er 0,160 mg, und wenn keine mit starker Indikanbildung einhergehende Krankheit vorliegt, glaubt er Werte von 0,150—0,140 mg in 100 cm³ in demselben Sinne verdächtig. Wie in TSCHERTKOFF's Fällen bestand kein strenger Parallelismus zwischen Höhe des Rest-N und der Indikanmenge; so betrug z. B. in einem Falle mit 45 mg Rest N in 100 cm³ die Indikanmenge 0,48 mg. in einem anderen mit 82 mg Rest-N 0,180 mg.

ROSENBERG (l. c.) fand bei 800 Indikan- und Harnstoffbestimmungen in Blutserum, dass die OBERMAYERSche Indikanprobe nach der von TSCHERTKOFF angegebenen Methode bei Nierengesunden niemals in 10 cm³ Filtrat einen positiven Ausschlag gibt. Einen solchen sah er erst dann auftreten, wenn eine schwere Niereninsuffizienz vorlag, und, wie TSCHERTKOFF, fand auch ROSENBERG diese Probe erst bei einer Azotämie von etwa 150 mg Harnstoff in 100 cm³ positiv. Nach der Methode von JOLLES aber gelang ihm bei Gesunden und bei Kranken ohne Nierenschädigung, zusammen 40 Fälle, der Indikannachweis in jedem Falle mit höchstens 10 cm³ Blutserum, in den meisten Fällen mit kleineren Mengen, in einzelnen sogar mit 1,5 bis 2,0 cm³. Nach ROSENBERG würde dies einem ungefähren Indikangehalt des Blutserums von 0,032 mg bis 0,213 mg in 100 cm³ entsprechen. Nach seiner Erfahrung ist die JOLLES'sche Probe etwa viermal so empfindlich wie die OBERMAYER-TSCHERTKOFF'sche, so dass diese erst dann positiven Ausschlag gibt, wenn JOLLES' Reaktion mit 2,5—2,0 cm³ Filtrat positiv wird, d. h. bei einem Indikangehalte des Blutserums von 0,25 bis 0,32 mg in 100 cm³.

Nach Zufuhr von 300—500 gm Fleisch sah er in drei Fällen den Indikangehalt des Blutserums von etwa 0,064—0,080 mg in 100 cm³ auf 0,128—0,213 mg sich steigern, und er zieht daraus den praktisch wichtigen Schluss, »dass die Indikanbestimmung im Nüchternblut ausgeführt werden muss, wenn man vergleichbare Werte erhalten will«.

Bei 40 Nierenkranken ohne Erhöhung des Blutharnstoffes (50 mg und darunter in 100 cm³) schwankten die Werte für das Indikan etwa innerhalb derselben Grenzen wie bei Nierengesunden und überschritten niemals 0,167 mg in 100 cm³.

In 28 Fällen von verschiedenen Nierenkrankheiten mit

Erhöhung des Blutharnstoffs bis 157 mg in 100 cm³ lagen die Blutindikanwerte im ganzen höher als bei Gesunden und bei Kranken ohne Nierenschädigung und bei Nierenkranken mit normalen Blutharnstoffe. Doch kamen auch Fälle vor, wo Nephritiker mit um 100 mg Harnstoff in 100 cm³ Blutserum keine höheren Indikanwerte (0,085 — 0,107 — 0,160 mg) hatten als nicht Nierenkranke (0,080 — 0,128 — 0,160 mg). Aus diesem Grunde kann man nach ROSENBERG die leichteren Grade der Hyperindikanämie als Gradmesser der Niereninsuffizienz nicht verwerten, und er rät dazu, nicht die JOLLES'sche, sondern die OBERMAYER-TSCHERTKOFF'sche Indikanprobe für praktisch-klinische Zwecke zu gebrauchen, denn, sagt er: »die Grenze, von der ab die Hyperindikanämie unbedingt für Niereninsuffizienz spricht, liegt etwa an dem Punkt, wo sich das Blutindikan mit der OBERMAYER-TSCHERTKOFF'schen Methode nachweisen lässt».

Wie in den von TSCHERTKOFF und HAAS untersuchten Fällen bestand kein strenger Parallelismus zwischen Höhe des Blutharnstoffs und Grösse der gefundenen Indikanmenge. Die grösste in diesen 28 Fällen beobachtete Indikamenge betrug 1,28 mg in 100 cm³ bei einer Grösse des Blutharnstoffs von 135 mg. In einem anderen Falle mit 154 mg Harnstoff in 100 cm³ betrug das Indikan in derselben Menge nur 0,107 mg.

Gegen die Behauptung ROSENBERGS, dass die Grenze, von der ab die Hyperindikanämie unbedingt für Niereninsuffizienz spricht, etwa an dem Punkt liegt, wo sich das Blutindikan mit der OBERMAYER-TSCHERTKOFF'schen Probe nachweisen lässt, macht HAAS (l. c.) den Einwand, dass der Wert des Blutindikans, sobald diese Probe mit 10 cm³ Filtrat einen positiven Ausschlag gibt, was bei einem Indikangehalt des Blutserums von 0,25 bis 0,32 mg in 100 cm³ zutrifft, innerhalb der Grenzen liegt, die unbedingt für eine Niereninsuffizienz sprechen, und er ist der Ansicht, dass man mit der genannten Probe nur die gröberen, nicht aber die feineren Funktionsstörungen der Nieren entdecken kann. Auch glaubt er, dass die von ROSENBERG angewandte Methodik, die nach R:s eigenen Worten nur eine »ungefähre Schätzung« zulässt, Schuld daran trägt, dass er bei einem Nierengesunden 3 Stunden nach Zufuhr von 500 gm Fleisch einen so hohen Indikanwert des Blutserums wie 0,213 mg in 100 cm³ hat finden können, ein Verhalten, das zu HAAS eigenen Erfahrungen in Widerspruch steht.

Über die aus Aminosäuren bestehenden Komponenten des Blutrest-N ist nur wenig bekannt, besonders über deren Zusammensetzung und Verhalten bei Rest-N-Retentionen nephritischen Ursprungs. Schon lange aber wusste man, dass bei Leberkrankheiten gewisse Aminosäuren in vermehrter Menge im Blute auftreten. So gibt FRERICHs¹⁾ an, dass er gelegentlich bei akuter Leberatrophie geringe Mengen von Leucin im Blute gefunden habe. In einem derartigen Falle, die mit parenchymatöser Nephritis kombiniert war, konnten NEUBERG und RICHTER²⁾ grosse Mengen von Aminosäuren im Blute (2,13 mg in 345 cm³ Blut) nachweisen und haben aus demselben Leucin, Tyrosin und Lysin in Substanz isoliert.

NEUBERG und STRAUSS³⁾ haben die Aminosäurekomponenten des Rest-N bei 16 Kranken unter besonderer Berücksichtigung des renalen Einflusses untersucht: In 4 Fällen wurden Blutsera untersucht, in 9 Fällen Transsudate und in 3 Fällen Exsudate. Sie bedienten sich der α -naphtylisocyanatmethode⁴⁾ zur Bestimmung der Aminosäuren. 5 Fälle wurden auf das Vorkommen von Glykokoll untersucht; übrigens haben sie die verschiedenen Säuren nicht gesondert bestimmt, sondern mit Monoaminosäuren, die den überwiegenden Teil darstellten, wurden Diaminosäuren und auch höhere nicht koagulierbare Molekülverbände wie eventuell Peptide mitbestimmt. Dagegen glauben sie nicht, dass Albumosen einen Einfluss auf die gefundenen Werte gehabt haben, teils weil nach BERGMANN und LANGSTEIN⁵⁾ deren Menge, jedenfalls in der Norm, in den genannten Flüssigkeiten sehr gering ist, teils weil es ihnen (NEUBERG und STRAUSS) nicht gelang, in den Trans- und Exsudaten nach Enteiweissung eine sichere Biuretreaktion zu erhalten. Sie teilen die Fälle in 3 Gruppen ein.

Die erste Gruppe, bei der der Aminosäure-N-gehalt höchstens 0,5 % betrug, umfasst Fälle von Eklampsie, chronischen parenchymatöser Nephritis ohne Ödeme, Pleuraexsudat, chronisch interstitieller Nephritis mit Inkompensation des Herzens und Herzfehler, zusammen 10 Fälle.

¹⁾ Cit. nach NEUBERG u. RICHTER.

²⁾ NEUBERG u. RICHTER: Deutsch. med. Wft.; 1904, S. 499.

³⁾ NEUBERG u. STRAUSS: Berl. klin. Wft.; 1906, S. 258.

⁴⁾ Beschreibung dieser Methode: NEUBERG u. MANASSE: Ber. der deutsch. chem. Ges., 1905 S. 2359.

⁵⁾ BERGMANN u. LANGSTEIN: Beitr. zur chem. Phys. u. Path.; 1905, Bd. VI, S. 27.

In der zweiten Gruppe, die Fälle umfasste, bei denen der Aminosäure-N-gehalt zwischen 0,5 % und 1 % lag, war nur ein Nierenkranker. Es war dies ein Fall von »Übergangsform zwischen chron. parenchymatöser und chron. interstitieller Nephritis« mit 0,81 % Aminosäure-N. In den übrigen 3 Fällen — — Pleuritis, Vitium cordis, Morbus Banti — — schwankten die Aminosäure-N-Mengen zwischen 0,56 % und 0,65 %.

Der dritten Gruppe — Fälle mit 1 % Aminosäure-N und darüber — gehörten ein Fall von Lebercirrhose mit 2,4 % Aminosäure-N und ein Fall von chron. interstitieller Nephritis mit Coma, dessen urämischer Ursprung nicht ganz sicher war an. Das Blutserum enthielt in diesem Falle 5 % Aminosäure-N und 1,2 % Glykokoll. Die Verfasser machen besonders auf die grossen Mengen von Aminosäuren und Glykokoll in diesem Falle mit Urämie aufmerksam, und wenn auch andere Verfasser, wie z. B. v. JAKSCH in einem ähnlichen Falle Vermehrung der fraglichen Stoffe vermissten, so glauben sie doch, dass der von ihnen beobachtete grosse Gehalt des Blutes an Aminosäuren durch Retentionsprozesse bedingt war, vor allem weil sie den Totalrest-N in demselben vermehrt fanden.

Ausser in diesem letztgenannten Falle fanden sie in 4 darauf untersuchten Glykokoll, niemals aber in grösserer Menge.

HOLWEG¹⁾ fand bei seinen Untersuchungen an Gesunden und Nierenkranken nach der oben referierten Methodik, dass die den Aminosäure-N enthaltende Komponente des Rest-N im Mittel 27,4 % des letztgenannten betrug. Bei steigendem Totalrest-N wuchs die genannte Komponente demselben proportional.

WOODS (l. c.) fand bei seinen oben erwähnten Untersuchungen über den Rest-N und dessen Komponenten bei Nierenkranken einen Aminosäuregehalt des Blutes zwischen 4,02 mg und 8,44 mg in 100 cm³ bei 4 Kranken mit normalem Totalrest-N-gehalt des Blutes (unter 40 mg in 100 cm³). Im Gegensatz zu HOLWEG fand er bei steigendem Totalrest-N keinen proportionalen Zuwachs der Aminosäurekomponente; die letztgenannte betrug im Mittel 4 — 7 mg in 100 cm³ Blut. Nur in 4 Fällen erreichte sie höhere Werte, 9,44 mg bis 16,32 mg, aber WOODS misst besonderen Faktoren die Schuld an diesen hohen Werten zu. So bestand in dem Falle mit 16,32 mg

¹⁾ HOLWEG: Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 104, 1911, S. 216.

Aminosäuren 7-tägige komplette Anurie vor Entnahme der Blutprobe. In den anderen 3 Fällen wurden die Blutproben kurz nach dem Mittagessen entnommen. Auch in diesen 4 Fällen mit grossen Aminosäuremengen bestand kein strenger Parallelismus zwischen Höhe des Totalrest-N und der des Aminosäure-N.

WOODS hat die verschiedenen Aminosäuren nicht isoliert und an Menge bestimmt. Auch macht er keine Angaben darüber, was er zu seiner Aminosäuregruppe zählt, ob es nur Aminosäuren im eigentlichen Sinne sind oder ob, wie das oft der Fall ist, auch höhere Molekülverbände mitbestimmt sind.

Die letztgenannten sind in Bezug auf ihr Vorkommen als Anteil des Rest-N noch weniger bekannt als die Aminosäuren. LETSCHY,¹⁾ der verschiedene Rest-N-komponenten aus Pferdeblutserum isoliert hat, konnte 2 hochmolekulare N-haltige Säuren, die eine 4-basisch, die andere 5-basisch, in Form ihrer Ag-Salze isolieren. Welcher grösseren Gruppe N-haltiger Verbindungen sie angehören lässt er dahin gestellt; nur glaubt er, dass sie, ihrer Löslichkeit in Äther wegen, nicht peptonartiger Natur sein können. Auch fand LETSCHY einen Teil des Rest-N als Bestandteil von Verbindungen, »die nicht mehr eiweissartiger Natur (Peptone oder Albumosen) sind, aber auch noch nicht zu den einfachsten kristallisierten Eiweissbausteinen zu zählen sind«. Eine quantitative Bestimmung der erwähnten Stoffe hat LETSCHY nicht gemacht. Die einfachsten Eiweisspaltprodukte, Mono- und Diaminosäuren (Arginin, Histidin und Lysin), konnte er im Pferdeblutserum nicht nachweisen.

HOLWEG (l. c.), der die verschiedenen Rest-N-Fractionen durch Fällung mit Tannin trennte, gibt an (siehe S. 30), dass in dem nicht tanninfällbaren Teil die Aminosäuren und »sonstigen Endprodukte« — vom Harnstoff abgesehen, den er gesondert bestimmte — vorhanden waren, während etwa vorhandene Albumosen durch Tannin gefällt wurden. Sicher trägt dieser Umstand die Schuld daran, dass die nicht tanninfällbare Fraktion einen scheinbar so hohen prozentualen Anteil des Totalrest-N in den HOLWEG'schen Bestimmungen ausmacht.

In WOOD's Untersuchungen (l. c.) kommt eine Rest-N-Fraktion vor, die er Residual-N nennt und deren Grösse er durch Subtraktion des gesamten aus den verschiedenen isolierten

¹⁾ LETSCHY: Zft. f. physiol. Chem., Bd. 53, 1907.

Rest-N-Bestandteilen (Harnstoff, Harnsäure, Ammoniak, Kreatin, Kreatinin, Aminosäuren) stammenden Stickstoffs vom Totalrest-N ermittelt hat. Welche Stoffe in dieser Fraktion enthalten sind gibt Woods nicht an, und aus den gemachten Mitteilungen etwas hierüber zu schliessen ist sehr schwer. Das von ihm angewandte Enteiweissungsverfahren (Fällung mit 95 %-igem Alkohol) scheint nur eine Gewähr dafür zu geben, dass wenigstens keine Albumosen darin einbegriffen sind. Da aber die Bestandteile von Wood's Aminosäurefraktion nicht näher bekannt sind, bleiben auch die Grenzen des Residual-N ganz diffus. In den Fällen mit Totalrest-N unter 40 mg in 100 cm³ schwankten die Mengen dieses Residual-N zwischen 3,14 mg und 6,67 mg in 100 cm³. Mit steigendem Totalrest-N nahm auch das Residual-N zu, stand aber nicht in enger Proportion zur Grösse des ersteren. Woods macht aber auf die Beziehungen zwischen Höhe des Residual-N und klinischer Malignität der Fälle aufmerksam; so starb ein Kranker, dessen Blut nach 5-tägiger kompletter Anurie 31,55 mg Residual-N in 100 cm³ — — die höchste von Woods beobachtete Menge — — enthielt, einige Stunden nach der Blutentnahme. Auch in 5 anderen Fällen beobachtete er ähnliche Verhältnisse.

Die alte Streitfrage, ob Albumosen im normalen Blute vorkommen, scheint, wenigstens nach der mir zugänglichen Literatur zu beurteilen, noch nicht gelöst zu sein. Es ist hier nicht der Platz, die einander in dieser Hinsicht widersprechenden Resultate verschiedener Untersucher zu referieren, besonders da es der Willkür überlassen werden kann, ob man die Albumosen zum Rest-N zählen soll oder nicht. So viel scheint doch aus den Untersuchungen hervorzugehen, dass, wenn auch Albumosen normalerweise im Blute vorkommen, ihre Menge recht gering ist. Über ihr Verhalten im Blute von Nephritikern ist meines Wissens nichts bekannt. Freilich gibt HOLWEG (l. c.) an, dass in dem tanninfällbaren Teil des Rest-N »etwa vorhandene Albumosen« enthalten sind. Da aber erstens die Bestandteile der durch Tannin fällbaren und der nicht fällbaren Gruppe keineswegs genügend bekannt sind, und zweitens von HOLWEG angegeben wird, dass es ihm niemals gelang, im Filtrate nach Enteiweissung des Blutserums positive MILON'sche Reaktion zu bekommen, was mit dem Vorkommen von Albumosen in demselben, wenigstens in bedeutender Menge, kaum vereinbar ist, so können die von ihm angeführten Werte

des tanninfällbaren Rest-N-Anteils kaum einen Aufschluss über die Albumosemengen im Blute bei Nierenkranken geben.

Über die Verteilung des Rest-N in den verschiedenen Körperflüssigkeiten sagen ACHARD und PAISSEAU¹⁾: »En règle générale les serosités renferment moins d'urée que le serum». Sie haben auch Fälle untersucht, die ein entgegengesetztes Verhalten darboten, so z. B. 92 mg Harnstoff in 100 cm³ Blutserum, 135 mg in der serösen Flüssigkeit. Nach STRAUSS²⁾ sind die Rest-N-Mengen des Blutes und der serösen Flüssigkeiten etwa gleich gross. ASCOLI³⁾ machte eine Zusammenstellung der Untersuchungsergebnisse anderer Autoren, aus welcher hervorgeht, dass die Rest-N-Mengen der Pleura- und Peritonealfüssigkeiten 50—100 % von denen des Blutes ausmachen. Nach WIDAL⁴⁾, WIDAL und FROIN,⁵⁾ JAVAL,⁶⁾ JAVAL und ADLER,⁷⁾ JAVAL und BOYET,⁸⁾ WEILL⁹⁾ ist die Harnstoffkonzentration der verschiedenen Körperflüssigkeiten im grossen ganzen dieselbe, wenn auch geringe Unterschiede beinahe immer bestehen.

WOODS¹⁰⁾ machte auch gleichzeitige Bestimmungen des Gesamtreststickstoffes und des Harnstoffes im Blut und der Cerebrospinalflüssigkeit bei Nephritikern. Nach seinen eigenen Aufgaben war das Gesamtrest-N der letzteren im Durchschnitt 25 % tiefer als der des Blutes. In einem Falle von Hg-Vergiftung waren die Mengen in beiden Flüssigkeiten gleich gross, 128 mg in 100 cm³; in einem anderen Falle war die Rest-N-Menge der Cerebrospinalflüssigkeit 4,68 mg grösser als die des Blutes. In beiden Fällen bestand während der 4 bzw. 5 letzten Tagen bevor Entnahme der Proben komplette Anurie. Über das abweichende Verhalten dieser 2 Fälle sagt Woods: »It seems possible that certain nitrogenous bodies, normally not present in the spinal fluid are, in anuria, excreted from

¹⁾ ACHARD und PAISSEAU: Sem. med. 1904, S. 212.

²⁾ STRAUSS: l. c., S. 16.

³⁾ ASCOLI: Vorlesungen über Urämie, Jena 1903.

⁴⁾ WIDAL: Soc. med. des Hôp. de Paris, 1911, S. 627.

⁵⁾ WIDAL und FROIN: Cpt. rend. de Biol., 22, 1904.

⁶⁾ JAVAL: Soc. med. des Hôp. de Paris, 1911, S. 485.

⁷⁾ JAVAL und ADLER: Cpt. rend. de Biol. 1906. S. 235.

⁸⁾ JAVAL und BOYET: ' ' ' ' 1909. S. 470.

⁹⁾ WEILL: L'azotémie, Paris, 1913.

¹⁰⁾ WOODS: l. c.

the blood into the spinal fluid until an equilibrium is reached.» Der Harnstoffgehalt der Cerebrospinalflüssigkeit war im grossen ganzen derselbe wie der des Blutes. Wenn man Woods Tabelle über den Rest-N-Gehalt der beiden Flüssigkeiten näher betrachtet, so sieht man, dass die Differenzen, deren Mittel 25 % ist, beträchtlich variieren, zwischen 16.10 und 33.02 %. Die Grösse derselben ist nicht an den Grad der Stickstoffretention gebunden, was aus der Tabelle deutlich hervorgeht. Ob die Grösse der Differenz in Zusammenhang mit der Form der Nierenerkrankung steht, lässt sich nicht sagen, denn jede Krankengeschichte, einige kurze Anmerkungen wie »Urämie, Quecksilbervergiftung« etc. ausgenommen, fehlt ganz.

ROSENBERG¹⁾ bestimmte den Harnstoff, das Kreatinin und das Indikan im Blute Pleura-, Peritoneal- und Cerebrospinalflüssigkeit bei verschiedenen Kranken.²⁾ Es waren dies Fälle von Meningitis, Myocarditis, Pleuritis carcinomatosa, Lungentuberkulose, Lebercirrhose, Pfortaderthrombose, akuter und chronischer Nephritis, benigner und maligner Sklerose. In einer ersten Gruppe von Fällen, wo der Harnstoffgehalt zwischen 10 und 554 mg in 100 cm³ schwankte, wurden die Mengen der 3 obengenannten Stoffe im Blute, Ascites und Pleuraflüssigkeit ermittelt. Dabei ergab sich der Harnstoffgehalt der 2 letzterwähnten Flüssigkeiten als 80—100 % von dem des Blutes. Es bestand kein Unterschied zwischen entzündlichen und Stauungsergüssen. Das Kreatinin zeigte ein entgegengesetztes Verhalten. Seine Mengen im Blutserum der untersuchten Fälle wechselten zwischen 0,75 und 21,56 mg in 100 cm³. Dabei waren sie in den serösen Flüssigkeiten etwa 10 % höher als im Blute, in einzelnen Fällen auch 20 %. Der Indikangehalt der Pleura- und Peritonealergüsse war »in den allermeisten Fällen genau so gross wie der des Blutes. Wo Unterschiede bestehen, sind sie so gering, dass sie praktisch keine Rolle spielen«.

In der zweiten Gruppe wurden die Mengen der fraglichen Stoffe im Blute und in der Cerebrospinalflüssigkeit ermittelt. Der Blutharnstoff der untersuchten Fälle wechselte zwischen 20 und 742 mg in 100 cm³, und die in der Cerebrospinalflüs-

¹⁾ ROSENBERG: Berl. klin. Wochenschrift., 1916, S. 1316.

²⁾ Über die von ROSENBERG angewandte Methodik siehe: für Harnstoff MACKWITZ und ROSENBERG, M. m. W., 1915, Nr. 38, für Kreatinin ROSENBERG, M. m. W. 1916, Nr. 26, für Indikan TSCHERTKOFF, D. m. W., 1914, Nr. 36 und ROSENBERG, M. m. W., 1916, Nr. 4.

sigkeit gefundene Harnstoffmenge betrug 55—96 % von der des Blutes. Über das nähere klinische Verhalten der Fälle wird nichts berichtet, aber ROSENBERG erzählt, dass er den Eindruck hat »als ob bei relativ schnellem Anstieg des Blutharnstoffes der Harnstoffgehalt der Cerebrospinalflüssigkeit einen relativ geringeren Prozentsatz des Blutharnstoffs ausmache als bei gleich hohem, aber langsamer ansteigendem Blutharnstoff«. Als Beispiel führt er 6 Fälle akuter Nephritis an mit einem Harnstoffgehalt des Blutes zwischen 77 und 384 mg in 100 cm³ und in denen die Mengen in der Cerebrospinalflüssigkeit 56—70 % des Blutharnstoffes betrugen, während in 2 Fällen chronischer Nephritis mit einem Gehalt des Blutes an Harnstoff zwischen 116 und 525 mg in 100 cm³ 83—90 % dieser Mengen in der Cerebrospinalflüssigkeit gefunden wurden.

Meine eigenen Untersuchungen berücksichtigen, wie aus dem Titel dieser Arbeit hervorgeht, das gegenseitige Verhalten des Blut- und des Cerebrospinalflüssigkeit-Rest-N bei Nierenkranken. Ich hatte einmal Fälle beobachtet, wo die Verhältnisse auf diesem Punkte zu den in der Literatur angegebenen im Widerspruch zu stehen schienen. Da sich ausserdem die Literaturangaben damals auf einige isolierte Angaben über die Verteilung einer einzigen Rest-N-Fraktion in den verschiedenen Körperflüssigkeiten beschränkten, fuhr ich mit meinen Untersuchungen fort, um so mehr als eine gewisse Beziehung zwischen Verteilung des Rest-N in den fraglichen Körperflüssigkeiten und einem bei Nierenkranken zuweilen auftretenden Symptome zu bestehen schien.

Da ich mich zu meinen Rest-N-Bestimmungen einer vorher nur einmal verwendeten und niemals hinsichtlich ihrer Anwendbarkeit geprüften Enteiweissungsmethode bedient habe, fange ich im Folgenden mit meinen Untersuchungen über die Anwendbarkeit derselben zu dem fraglichen Zwecke an und gehe dann zu den mit derselben ausgeführten Untersuchungen über.

Methodik.

Die Schwierigkeiten bei den Rest-N-Bestimmungen sind hauptsächlich daran gebunden, eine komplette Enteiweissung der zu untersuchenden Flüssigkeit zu bewirken, ohne gleichzeitig die anderen stickstoffhaltigen Körper zu entfernen. Einige Forscher wie STRAUSS, HOLWEG, MONAKOW, haben das Eiweiss unter Hinzufügung verschiedener Stoffe (Kochsalz, Essigsäure, Monokaliumphosphat) durch Hitzekoagulation entfernt, während andere durch Fällung in Kälte mit Alkohol oder mit verschiedenen Metallsalzen und Säuren die Enteiweissung bewirkten. So bediente sich Oszacki (l. c.) einer anderthalprozentigen Uranilazetatlösung. Agnew (l. c.) fällte das Blut mit chemisch azetonfreiem Methylalkohol und das so gewonnene Filtrat wurde dann mit alkoholischer Zinkchloridlösung gefällt. Die Methoden der Hitzekoagulation gewähren nach der Ansicht verschiedener Forscher die grösste Sicherheit dafür, dass keine der Rest-N-Fractionen zugleich mit dem Eiweisse entfernt werden. Andererseits aber kann man erst nach langer Übung ein einigermaßen eiweissfreies Filtrat bekommen, wenigstens ein Filtrat, das keine MILLON'sche Reaktion gibt. Da das Verfahren immer sehr zeitraubend ist und man mit grossen Flüssigkeitsmengen arbeiten muss (denn eine ausgiebige Verdünnung wenigstens der Blutsera ist immer nötig, will man eine vollkommene Enteiweissung bekommen), ist es in der täglichen klinischen Praxis weniger anwendbar.

Bei der Enteiweissung durch Fällung mit Metallsalzen in Kälte, ist es viel leichter alles Eiweiss zu entfernen; auch ist das Vorgehen sehr einfach und wenig zeitraubend. Bei meinen eigenen Untersuchungen habe ich mich einer von SCHENCK zur Enteiweissung des Blutes bei Blutzuckerbestimmungen angegebenen Methodik bedient. SCHENCK enteiweisste das Blut mit einer salzsauren Lösung von Quecksilberchlorid. Zu Rest-N-Bestimmungen ist diese Methode meines Wissens vorher nur von SIMON¹⁾ angewandt. SIMON verfuhr bei den Bestimmungen folgendermassen. In einen 50 cm³ fassenden Messkolben, der 2 cm³ Natriumcitratlösung enthält, lässt man 10—15 cm³ Blut durch eine Punktionsnadel einfliessen. Aus einer Bürette füllt man dann den Kolben bis zur Marke am Kolbenhalse mit der

¹⁾ SIMON: Nordisk kongress för intern medicin, 1913.

Fällungsflüssigkeit, die aus gleichen Teilen 2 %-iger Salzsäure und 5 %-iger Quecksilberchloridlösung besteht. Da man die zur Fällung des Kolbens nötige Menge der Fällungsflüssigkeit direkt an der Bürette ablesen kann, ergibt sich sogleich die Grösse der in dem Kolben enthaltenen Blutmenge. Nach Umschütteln wird filtriert und die Fällung mit ca. 50 cm³ der Fällungsflüssigkeit nachgewaschen. Das Filtrat mit der Waschflüssigkeit werden über einem Wasserbade auf etwa 10 cm³ eingengt und dessen Stickstoffgehalt dann nach KJELDAHL ermittelt.

Eine nähere Prüfung der Anwendbarkeit dieser Methode zu fraglichem Zwecke ist meines Wissens niemals veröffentlicht worden.

Besseren Vergleichs mit den Werten anderer Untersucher wegen habe ich meine Bestimmungen nicht an Vollblut, sondern an Blutserum ausgeführt. Da dadurch die Massnahmen zur Verhütung der Koagulation überflüssig werden und um die durch das Waschen der Fällung vergrösserten Flüssigkeitsmengen zu vermeiden, bin ich von der SIMON'schen Methodik abgewichen und habe die Bestimmungen in folgender Weise ausgeführt.

Sobald das aus einer Medianvene gewonnene Blut koaguliert und eine genügende Menge Serum abgeschieden war, wurde eine abgemessene Menge desselben mit seiner dreifachen Menge der oben angegebenen Fällungsflüssigkeit in einen Kolben zusammengebracht. Nach Umschütteln des Gemisches wird filtriert und vom Filtrate 40 cm³, entsprechend 10 cm³ Blutserum, in einen Verbrennungskolben übergeführt. Nach Zusatz von 1 g Kupfersulfat und 10 cm³ konzentrierter Schwefelsäure wird in der Hitze verbrannt. Nach sichtbar vollendeter Verbrennung (Klarheit und Farblosigkeit des Kolbeninhaltes) werden zu vollständigen Verbrennung etwa vorhandener schwer verbrennbarer Stoffe einige Körner Kaliumpermanganat hinzugefügt. Das Gemisch wird dann in einen 1 Liter fassenden Destillationskolben übergeführt und nach Zusatz von 2 g Schwefelkalium, zur Zerlegung etwa entstandener Quecksilberamidverbindungen, und 70 cm³ 33 %-iger Natronlauge das Ammoniak in einer Vorlage mit N/10 oder N/100 Schwefelsäure überdestilliert. Die verbrauchte Schwefelsäure wurde mittels N/10 bzw. N/100 Natronlauge mit Lacmoid oder Methylorange als Indikator ermittelt.

Gewöhnlich waren die genommenen Blutmengen gross genug, um 2 Bestimmungen jede auf 10 cm³ Blutserum zu machen.

Die Lumbalflüssigkeit wurde wie das Blutserum behandelt, nur geschah die Enteiweissung durch die gleiche Menge der Fällungsflüssigkeit.

Die Gradierung der zum Abmessen von Blutserum und den verschiedenen Reagentien angewandten Pipetten und Büretten habe ich in der Weise kontrolliert, dass ich sie mit 15°-igem destillierten Wasser füllte und das Wasser für je 10 cm³ der Gradierung wog. Ich habe nur Pipetten und Büretten oder Teile derselben benutzt, die bei dieser Prüfung Gewichtsfehler von 0,005 g und darunter zeigten, d. h. der Gewichtsfehler betrug höchstens 0,05 % des ganzen Gewichtes.

Beim Verbrennen und Destillieren sind möglichst stickstofffreie Reagentien verwendet worden. Da es mir aber nicht möglich gewesen ist, bei allen Bestimmungen vollkommen stickstofffreie Reagentien zu bekommen, habe ich immer deren Stickstoffgehalt ermittelt und bei den Bestimmungen Rücksicht darauf genommen.

Die Forderungen, die man an das zu Rest-N-Bestimmungen angewandte Eiweissfällungsmittel stellt sind, dass es das Eiweiss möglichst vollkommen entferne ohne dass gleichzeitig mehr oder minder vom Rest-N gefällt oder in der entstandenen Eiweissfällung zurückgehalten wird. Nach der Ansicht vieler Forscher gewähren die verschiedenen Methoden der Hitzekoagulation die grösste Sicherheit dafür, dass keine Rest-N-Fractionen zugleich mit dem Eiweisse entfernt werden. In dieser Richtung äussert sich zum Beispiel Oszacki (l. c.). Ob dieser Auffassung eine vergleichende Prüfung der verschiedenen Methoden zu Grunde liegt oder ob sie nur von theoretischen Erwägungen abhängt, weiss ich nicht, wenigstens habe ich in der Literatur keine vergleichende Prüfung der verschiedenen Methoden in dieser Hinsicht finden können. In theoretischer Hinsicht aber ist eine solche Auffassung nu teilweise richtig. Denn wenigstens zwei Momente können derart wirken, dass mehr oder minder vom Rest-N in der Fällung zurückgehalten wird. Erstens die Adsorption an die Eiweissfällung. Zweitens können die koagulationsbefördernden bzw. koagulationsheraufführenden Mittel solcher Natur sein, dass sie eine Hydrolyse komplexer Rest-N-Fractionen mit Ausfällung der stickstoff-

haltigen Komponenten hervorrufen. Die Adsorption geschieht gewiss ebenso leicht, wenn das Eiweiss durch Kochen oder durch Metallsalze und Säuren in Kälte koaguliert ist. Dagegen ist die Gefahr einer Hydrolyse bei der Hitze-koagulation vielleicht geringer als bei der Koagulation in der Kälte, da man im ersteren Falle gewöhnlich schwache Säuren (z. B. Essigsäure) in sehr geringer Konzentration anwendet, während man im letzteren Falle durch Mineralsäuren (z. B. Salzsäure, Phosphorwolframsäure) in einer stärkeren Konzentration die Koagulation hervorruft. Auf die Bedeutung dieser beiden Momente komme ich unten bei der Besprechung der Harnsäurefraktion des Rest-N wieder zurück.

Vielleicht kann das angewandte Fällungsmittel eine Zerlegung der Rest-N-Fractionen bewirken. Doch ist ein solches Verhalten von keiner Bedeutung, wenn es sich um Bestimmungen des Gesamtrest-N handelt. Denn auch wenn die ursprünglichen Rest-N-Komponenten gespalten sind, so enthält doch das Gemisch dieselbe Stickstoffmenge wie vorher, obgleich in anderer Form.

Nach Fällung des Blutserums und der Cerebrospinalflüssigkeit mit der salzsauren Quecksilberchloridlösung waren die Filtrate vollkommen klar und es gelang mir niemals weder mit Salpetersäure noch mit MILLON's Reagens Eiweiss in demselben nachzuweisen. Wie bekannt ist MILLON's Reagens oft sehr verschieden empfindlich. Um die Empfindlichkeit des von mir verwendeten zu ermitteln, bin ich folgendermassen vorgegangen. Der Eiweissgehalt eines Blutserums wurde nach KJELDAHL bestimmt, er betrug 7 %. Von diesem Blutserum wurden dann verschiedene Verdünnungen gemacht und mittels dieser die Empfindlichkeit des Reagenses geprüft. Dabei erhielt ich bei einer Verdünnung des Blutserumeiweisses von 1/170000 schwache aber deutliche Reaktion (Rotfärbung der Flüssigkeit beim Kochen). Bei einer Verdünnung von 1/200000 erhielt ich aber keine Reaktion. Mit Salpetersäure gelang mir der Eiweissnachweis in einer Verdünnung von 1/24000.

Nehmen wir an, dass das Filtrat einen Eiweissgehalt von der eben mit MILLON's Reagens nachweisbaren Grösse von 1/170000 enthält. 40 cm³ des Filtrats enthalten unter solchen Umständen 0,230 mg Eiweiss, was 0,036 mg Stickstoff entspricht. Da die kleinste von mir in 40 cm³ Filtrat gefundene Rest-N-Menge 2,2 mg beträgt, wäre also der vom Eiweissge-

halte des Filtrats hervorgerufene Fehler 1,63 % der gefundenen Stickstoffmenge. Bei steigender Rest-N-Menge nimmt der prozentuale Wert dieser Fehlerquelle schnell ab und bei den pathologischen Rest-N-Mengen wird er von gar keiner Beden- tung. Da ich annähernd 200 Filtrate von Blutsera der ver- schiedensten Rest-N-Konzentrationen, die von Gesunden und Nierenkranken stammen, auf MILLONS Reaktion untersucht habe und dieselbe darin immer negativ gefunden habe, sehe ich mich berechtigt, daraus zu schliessen, dass bei dem von mir ver- wendeten Enteiweissungsverfahren zu Rest-N-Bestimmung MIL- LONS Reaktion gebende Eiweisskörper nicht oder nur in bedeu- tungsloser Menge ins Filtrat übergehen, sowohl wenn die un- tersuchten Blutsera von Gesunden als von Nierenkranken mit den höchsten Rest-N-Retentionen stammen.

Um das Verhalten der verschiedenen Rest-N-Fractionen zum Fällungsmittel und zu der entstandenen Quecksilbereiweissfä- lung zu erörtern, wäre es wohl das Beste, die verschiedenen Rest-N-Bestandteile in einem Blutserum quantitativ zu be- stimmen, um dann nach Enteiweissung einer anderen Portion desselben Blutserums mit der fraglichen Fällungsflüssigkeit zu untersuchen, in welcher Menge sie im Filtrate zurückzufin- den wären. Zu einem solchen Vorgehen sind aber so grosse Serummengen erforderlich wie sie mir niemals zur Verfügung gestanden haben. Ich habe deshalb die Prüfung in der Weise ausgeführt, dass ich die verschiedenen bekannten Bestandteile des Rest-N zu Blutsera, deren Rest-N-Mengen vorher durch Doppelbestimmungen ermittelt waren, setzte, die so behandel- ten Blutsera mit der sauren Quecksilberlösung fällte und den Stickstoffgehalt des Filtrats in gewöhnlicher Weise bestimmte. Durch Vergleich mit dem Rest-N-Gehalte des entsprechenden nativen Blutserums erwies es sich dann, wieviel Stickstoff in Form von dem fraglichen zugesetzten Stoffe ins Filtrat überge- treten und wieviel in der Fällung zurückgehalten worden ist.

Für einige der Rest-N-Komponenten kann eine solche Prü- fung vielleicht unnötig erscheinen, so z. B. für den Harnstoff und Ammoniak. Wegen ihrer geringen Molekulargrösse ist eine Adsorption an die Eiweissfällung sehr unwahrscheinlich, anderseits weiss man, dass keiner derselben von Mercurisalzen in mineralsaurer Lösung gefällt wird. Die Gefahr besteht aber für das aus diesen beiden Stoffen wie für all das bei Ver- brennung nach KJELDAHL gebildete Ammoniak, dass bei Vor-

handensein von Quecksilber schwer zerlegbare Quecksilberamidoverbindungen entstehen. Um zu prüfen, ob die von mir angewandte Massnahme zur Zerteilung etwaiger solcher Verbindungen (Zusatz von Schwefelkalium) genügend ist, und um Gewissheit darüber zu gewinnen, ob man die beiden genannten Stoffe im Filtrate quantitativ wiederfindet, auch wenn sie in grösserer Menge im Blute vorkommen, wie es bei Nephritis zuweilen der Fall ist, habe ich das Verhalten des Ammoniaks wie auch das des Harnstoffs in fraglicher Hinsicht untersucht.

In den folgenden Versuchen habe ich die Titration teils mit N/100 Schwefelsäure und Natronlauge ausgeführt, teils mit N/10 Flüssigkeiten. Im ersteren Falle wurde eine 0,02 %-ige Methylorangelösung als Indikator benutzt, im letzteren eine 10 %-ige alkoholische Lacmoidlösung. In beiden Fällen geschah die Farbenveränderung durch einen Tropfen der fraglichen Flüssigkeit. Die Tropfengrösse der Büretten, welche die N/100 Flüssigkeiten enthielten, betrug $1/27 \text{ cm}^3$, was 0,0051 mg Stickstoff entspricht, die der Büretten aber mit den N/10 Flüssigkeiten $1/25 \text{ cm}^3$, entsprechend 0,056 mg Stickstoff. In den Bestimmungen, die mit N/100 Säure und Lauge ausgeführt worden, sind also die zwei ersten Dezimalen exakt, in den Bestimmungen mit N/10 Flüssigkeiten aber nur die erste.¹

Das Titer der N/10 und N/100 Flüssigkeiten wurde nach der von SÖRENSEN²⁾ angegebenen Methode ermittelt.

Versuche mit Harnstoff.

Zu diesen Versuchen habe ich Wasserlösungen von MERCK'S Urea pura verwendet.

Versuch I.

Mit Doppelbestimmungen, jede auf 10 cm^3 , wurde der Rest-N-Gehalt eines Blutserums ermittelt; beide Bestimmungen gaben 4,838 mg in 10 cm^3 . Der Grenzwert der Titrationsmethodik beträgt von dieser Menge 0,10 %. Titrationsen mit N/100 Säure und Lauge.

¹⁾ Bei den Titrationsen mit N/100 Flüssigkeiten habe ich Büretten verwendet, die in $0,05 \text{ cm}^3$ gradiert waren, was das Ablesen kleinerer Flüssigkeitsmengen als der genannten Tropfengrösse entsprechend möglich machte. In den folgenden Versuchen habe ich doch immer die in einem Tropfen enthaltene N-Menge als Grenzwert der Titrationsmethodik bezeichnet.

²⁾ SÖRENSEN: Meddelelser fra Carlsberg Laboratoriet, Bd. 9, 1912.

Die angewandte wässrige Harnstofflösung enthielt 14,98 mg N in 1 cm³. Doppelbestimmungen, jede auf 1 cm³, gaben bis in das zweite Dezimal gleich grosse Werte. Die Titrationen wurden mit N/10 Flüssigkeiten ausgeführt, und der Grenzwert der Titrationsmethodik beträgt 0,37 % der gefundenen Menge.

Zu 20 cm³ des Blutserums wurden 1 cm³ der Harnstofflösung und 59 cm³ der oben beschriebenen Quecksilberchloridlösung zugesetzt. Nach Umschütteln wurde filtriert. Vom Filtrate wurden 40 cm³, entsprechend 10 cm³ Blutserum und 0,5 cm³ der Harnstofflösung, nach KJELDAHL in der oben beschriebenen Weise auf Stickstoff untersucht. Die Titration wurde mit N/100 Säure und Lauge ausgeführt.

Die gefundene Stickstoffmenge betrug 12,348 mg

Berechnete Menge: 4,838 mg + 7,490 = 12,328 mg

Die gefundene Stickstoffmenge ist 0,02 mg grösser als die berechnete. Diese Differenz beträgt doch nur 0,16 % der berechneten Stickstoffmenge,

Versuch II.

Das Blutserum enthielt 16,94 mg Reststickstoff in 10 cm³. Es wurden Doppelbestimmungen auf je 10 cm³ Blutserum gemacht, die bis in das 2-te Dezimale gleich grosse Werte zeigten. Der Grenzwert der Titrationsmethodik beträgt 0,33 % der gefundenen N-Menge.

Die wässrige Harnstofflösung enthielt 125,58 mg Stickstoff in 1 cm³. Doppelbestimmungen auf je 1 cm³ gaben bis in das 2-te Dezimale gleich grosse Werte. Der Grenzwert der Titrationsmethodik beträgt 0,04 % der gefundenen N-Menge.

Zu 30 cm³ des Blutserums wurden 1 cm³ der Harnstofflösung und 89 cm³ der Fällungsflüssigkeit zugesetzt. Vom Filtrat wurden 40 cm³, entsprechend 10 cm³ Blutserum und $\frac{1}{3}$ cm³ der Harnstofflösung, zur Stickstoffbestimmung genommen.

Die gefundene Stickstoffmenge betrug 58,94 mg

Berechnete Menge: 16,94 mg + 41,86 mg = 58,80 mg

Zu allen in diesem Versuche gemachten Titrationen wurden N/10 Säure und Lauge angewandt.

Die gefundene Stickstoffmenge ist also 0,14 mg grösser als die berechnete. Diese Differenz macht 0,23 % der berechneten Stickstoffmenge aus.

Versuch III.

Zu diesem Versuche wurde dasselbe Blutserum wie im Versuche I benutzt. Die wässrige Harnstofflösung enthielt 126,21 mg Stickstoff in 1 cm³. Doppelbestimmungen auf je 1 cm³ gaben bis in das 2-te Dezimale gleich grosse Werte. Der Grenzwert der Titrationsmethodik beträgt 0,04 % der gefundenen N-Menge.

Zu 30 cm³ des Blutserums wurden 3 cm³ der Harnstofflösung und 87 cm³ der Fällungsflüssigkeit zugesetzt. Nach Umschütteln wurde filtriert. Vom Filtrate wurden 40 cm³, entsprechend 10 cm³ Blutserum und 1 cm³ der Harnstofflösung zur Stickstoffbestimmung genommen.

Die gefundene Stickstoffmenge betrug 131,09 mg

Berechnete Menge: 4,83 mg + 126,21 mg = 131,04 mg

Die gefundene Stickstoffmenge ist also 0,05 mg grösser als die berechnete. Diese Differenz fällt eben mit dem Fehler der Titrationsmethodik zusammen. Sie macht aber nur 0,03 % der berechneten Stickstoffmenge aus. Die Titrationen wurden mit N/10 Säure und Lauge ausgeführt.

In den obenstehenden 3 Versuchen habe ich also den zum Blutserum zugesetzten Harnstoff nach Enteiweissung im Filtrate als Stickstoff quantitativ wiedergefunden. Die gefunden Mengen waren durchwegs ein wenig grösser als die berechneten, die Differenzen betrugen doch nur 0,03 bis 0,23 % der berechneten Mengen.

Im Versuch I betrug die artifizielle Harnstoffkonzentration des Blutserums 160,50 mg (= 74,90 mg N) in 100 cm³, ein Wert, den man bei Stickstoffretentionen nephritischer Art ziemlich oft beobachtet. In den Versuchen II und III war sie viel höher, 897,0 mg (= 418,6 mg N) bzw. 2704,5 mg (= 1262,1 mg N) in 100 cm³. So grosse Harnstoffmengen sind meines Wissens niemals auch bei den hochgradigsten Stickstoffretentionen beobachtet worden. Die grösste Harnstoffkonzentrationen, die ich in der Literatur habe finden können, beträgt 760 mg in 100 cm³ und ist von WIDAL und ABRAMI¹⁾ mitgeteilt.

¹⁾ WIDAL, F.: Bull. et mém. de la Soc. méd. des Hôp. de Paris, 1912, ²² 12.

Versuche mit Ammoniak.

Das Ammoniak wurde zum Blutserum in Form von in Wasser gelöstes chemisch reines Ammoniumsulfat zugesetzt.

Versuch I.

Die Titration in diesem Versuche ist mit N/100 Säure und Lauge ausgeführt. Das Blutserum enthielt 4,200 mg Rest-N in 10 cm³, die wässrige Ammoniumsulfatlösung 4,830 mg N in 1 cm³. In beiden Fällen wurden Doppelbestimmungen auf je 10 cm³ bzw. 1 cm³ ausgeführt, die bis in das dritte Dezimale gleich grosse Werte zeigten. Der Grenzwert der Titrationsmethodik beträgt 0,12 % der gefundenen Rest-N-Menge und 0,10 % der in 1 cm³ der Ammoniumsulfatlösung gefundenen N-Menge.

Zu 20 cm³ des Blutserums wurden 0,25 cm³ der Ammoniumsulfatlösung und 59,75 cm³ der Fällungsflüssigkeit zugesetzt. Vom Filtrate wurden 40 cm³, entsprechend 10 cm³ Blutserum und 0,125 cm³ der Ammoniumsulfatlösung, zur Stickstoffbestimmung abgemessen.

Die darin gefundene Stickstoffmenge betrug 4,804 mg

Berechnete Menge: 4,200 mg + 0,603 mg = 4,803 mg

Die gefundene Stickstoffmenge ist also 0,001 mg grösser als die berechnete. Diese Differenz ist viel geringer als der Grenzwert der Titrationsmethodik, der selbst, wie oben ausgeführt, 0,0051 mg beträgt und welcher von der berechneten Stickstoffmenge in diesem Versuche 0,10 % und von der berechneten artifiziellen Stickstoffmenge des Blutserums 0,84 % beträgt

Versuch II.

Auch in diesem Versuche geschah die Titrationen mittels N/100 Säure und Lauge.

Das Blutserum und die Ammoniumsulfatlösung waren dieselben wie im Versuch I.

Zu 20 cm³ des Blutserums wurden 1 cm³ der Ammoniumsulfatlösung und 59 cm³ der Fällungsflüssigkeit zugesetzt. Vom Filtrate wurden 40 cm³, entsprechend 10 cm³ Blutserum und 0,50 cm³ der Ammoniumsulfatlösung, zur Stickstoffbestimmung genommen.

Die darin gefundene Stickstoffmenge betrug 6,620 mg

Berechnete Menge: 4,200 mg + 2,415 mg = 6,615 mg

Die gefundene Stickstoffmenge ist also 0,005 mg grösser als die berechnete. Da aber, wie oben bemerkt wurde, nur die 2 ersten Dezimalen in diesem Falle exakt sind, wird die Differenz der beiden Werte 0,01 mg, was von der ganzen berechneten Stickstoffmenge 0,15 % und von der berechneten artifiziellen Stickstoffmenge 0,41 % beträgt.

Versuch III.

In diesem Versuche wurden N/10 Säure und Lauge zu den Titrationen verwendet. Das Blutserum enthielt 18,90 mg Rest-N in 10 cm³, die Ammoniumsulfatlösung 15,12 mg N in 1 cm³. In beiden Fällen wurden Doppelbestimmungen auf je 10 cm³ bzw. 1 cm³ gemacht, die bis in das 2-te Dezimale gleich grosse Werte zeigten. Wie oben ausgeführt wurde, ist der Grenzwert der in diesem Versuche angewandten Titrationsmethodik 0,056 mg N, was von der in 10 cm³ des Blutserums gefundenen Rest-N-Menge 0,29 % und von der in 1 cm³ der Ammoniumsulfatlösung gefundenen N-Menge 0,37 % ausmacht.

Zu 20 cm³ des Blutserums wurden 2 cm³ der Ammoniumsulfatlösung und 58 cm³ der Fällungsflüssigkeit zugesetzt. Vom Filtrate wurden 40 cm³, entsprechend 10 cm³ Blutserum und 1 cm³ der Ammoniumsulfatlösung, zur Stickstoffbestimmung genommen.

Die darin gefundene Stickstoffmenge betrug 34,09 mg

Berechnete Menge: 18,90 mg + 15,12 mg = 34,02 mg

Die gefundene Stickstoffmenge ist also 0,07 mg grösser als die berechnete; doch macht die Differenz der ganzen berechneten Stickstoffmenge nur 0,20 % und von der berechneten artifiziellen Stickstoffmenge des Blutserums 0,46 % aus.

Versuch IV.

Auch in diesem Versuche wurden N/10 Säure und Lauge zu den Titrationen verwendet.

Das Blutserum enthielt 4,20 mg Rest-N in 10 cm³, die Ammoniumsulfatlösung 102,48 mg N in 1 cm³. In beiden Fällen wurden Doppelbestimmungen auf je 10 cm³ bzw. 1 cm³ ausgeführt, die bis auf das zweite Dezimale gleich grosse Werte gaben. Der Grenzwert der Titrationsmethodik, 0,056 mg, macht 1,33 % der in 10 cm³ Blutserum gefundenen Rest-N-Menge und 0,05 % der Stickstoffmenge in 1 cm³ der Ammoniumsulfatlösung aus.

Zu 30 cm³ des Blutserums wurden 3 cm³ der Ammoniumsulfatlösung und 87 cm³ der Fällungsflüssigkeit zugesetzt. Vom Filtrate wurden 40 cm, entsprechend 10 cm³ Blutserum³ und 1 cm³ der Ammoniumsulfatlösung zur Stickstoffbestimmung genommen.

Die gefundene Stickstoffmenge betrug 106,75 mg

Berechnete Menge: 4,20 mg + 102,48 mg = 106,68 mg

Die gefundene Stickstoffmenge ist 0,07 mg grösser als die berechnete. Diese Differenz ist etwas grösser als der Grenzwert der Titrationsmethodik, sie macht aber sowohl von der ganzen berechneten Stickstoffmenge als von der berechneten artifiziellen Stickstoffmenge des Blutserums nur 0,06 % aus.

In diesen 4 Versuchen habe ich also das zum Blutserum zugesetzte Ammoniak nach Enteiweissung im Filtrate als Stickstoff quantitativ wiedergefunden. Die gefundenen Werte wichen immer von den berechneten ein wenig ab, die Differenzen machten aber von den berechneten Stickstoffmengen nur 0,06 bis 0,20 % aus.

In Versuch I betrug die artifizielle Ammoniakkonzentration des Blutserums 7,32 mg (= 6,03 mg N) in 100 cm³. Der höchste Wert des Blutammoniaks, den ich in der Literatur habe finden können, rührt von STRAUSS¹⁾ her; er fand in einem Falle von »chronisch-interstitieller Nephritis« 8,5 mg in 100 cm³ Gewöhnlich sind aber die Blutammoniakmengen auch bei Nephritiden genannter Art niedriger, um 4 bis 5 mg in 100 cm³. Diesen Wert hat STRAUSS nicht in Blut sondern in Ödemflüssigkeit gefunden. Aus Gründen aber, die ich vorher erwähnt habe, glaubt sich STRAUSS berechtigt, die in Ödemen und serösen Körperflüssigkeiten gefundenen Werte auf das Blut zu übertragen.

In den übrigen 3 Versuchen waren die artifiziellen Ammoniakkonzentrationen der Blutsera viel grösser — 29,30 bis 1244,4 mg in 100 cm³ — als sie in der Wirklichkeit je denkbar wären.

Sowohl in den Versuchen mit Ammoniak als auch in denen mit Harnstoff ist es auffallend, dass die gefundenen Mengen immer grösser sind als die berechneten und dass ein entgegengesetztes Verhältnis niemals vorkommt. Da man es hier nur mit den gewöhnlichen, fast unumgänglichen Differenzen zwi-

¹⁾ STRAUSS: Die chron. Nierenerkrankungen, Berlin, 1902.

schen gefundenen und berechneter Menge zu tun hatte, sollte man erwarten, die einen zuweilen grösser, zuweilen kleiner als die anderen zu finden. Ich kann keine genügende Erklärung der gefundenen Regelmässigkeit geben, sondern will nur noch einmal darauf hinweisen, dass welche die Erklärung auch sei, die Differenzen selbst so klein sind, dass ihnen keine praktische Bedeutung zukommt.

Aus den obenstehenden 7 Versuchen ziehe ich also den Schluss, dass man bei dem von mir angewandten Enteiweissungsverfahren den Harnstoff und das Ammoniak des Blutserums im Filtrate als Stickstoff quantitativ wiederfindet, sowohl wenn die Konzentration dieser Stoffe im Blutserum pathologische Werte erreicht hat als auch wenn sie die Grenzen der beobachteten pathologischen Steigerungen weit überschritten hat.

Versuche mit Harnsäure.

Die Harnsäure wurde in Form von einer schwach alkalischen, wässrigen Harnsäurelösung zu den verschiedenen Blutsera zugesetzt. Die chemisch reine, mit Garantieschein versehene Harnsäure bezog ich von KAHLBAUM, Berlin.

Versuch I.

Die Titrationen in diesem Versuche sind mit N/10 Säure und Lauge ausgeführt worden. Das Blut enthielt 6,40 mg Rest-N in 10 cm³, die Harnsäurelösung 8,96 mg N in 1 cm³. In beiden Fällen wurden Doppelbestimmungen auf je 10 cm³ bzw. 1 cm³ ausgeführt, die bis in das 2-te Dezimale gleich grosse Werte gaben. Der Grenzwert der Titrationsmethodik beträgt 0,87 % der in 10 cm³ Blutserum gefundenen Rest-N-Menge und 0,62 % der in 1 cm³ der Harnsäurelösung gefundenen Stickstoffmenge.

Zu 30 cm³ des Blutserums wurden 5 cm³ der Harnsäurelösung und 85 cm³ der Fällungsflüssigkeit zugesetzt. Vom Filtrate wurden 40 cm³, entsprechend 10 cm³ des Blutserums und 1 $\frac{2}{3}$ cm³ der Harnsäurelösung zur Stickstoffbestimmung genommen.

Die darin gefundene Stickstoffmenge betrug 7,70 mg

Berechnete Menge: 6,40 mg + 14,93 mg = 21,33 mg

Versuch II.

Auch in diesem Versuche sind die Titrationsen mit N/10 Säure und Lauge ausgeführt worden.

Das Blutserum enthielt 12,04 mg Rest-N in 10 cm³. Doppelbestimmungen auf je 10 cm³ gaben bis auf das 2-te Dezimale gleich grosse Werte. Die Harnsäurelösung war dieselbe wie in Versuch I.

Zu 30 cm³ des Blutserums wurden 3 cm³ der Harnsäurelösung und 87 cm³ der Fällungsflüssigkeit zugesetzt. Vom Filtrate wurden 40 cm³, entsprechend 10 cm³ des Blutserums und 1 cm³ der Harnsäurelösung, zur Stickstoffbestimmung genommen.

Die darin gefundene Stickstoffmenge betrug 13,38 mg

Berechnete Menge: 12,04 mg + 8,96 mg = 21,00 mg

In diesen beiden Versuchen sind also die berechneten Stickstoffmengen viel grösser als die gefundenen. Von den berechneten artifiziellen Stickstoffmengen der Blutsera sind nur 8,7 % (= 1,30 mg) in Versuch I und 14,9 % (= 1,34 mg) in Versuch II bei der Bestimmung wiedergefunden worden. Wenn man davon absieht, dass es sich in den beiden Versuchen um verschiedene Blutsera handelt, so ist es auffällig, dass trotzdem die artifizielle Harnsäurekonzentration des Blutserums im Versuch I fast doppelt so gross ist wie im Versuch II. die in die Filtrate übergegangenen Harnsäure-N-Mengen in beiden Fällen fast gleich gross (1,30 bzw. 1,34 mg) sind. Da der Grenzwert der Titrationsmethodik von diesen letztgenannten Mengen eine so grosse Prozentzahl wie 4,30 ausmacht, habe ich in den folgenden Versuchen N/100 Säure und Lauge angewandt.

Versuch III.

Das Blutserum enthielt 3,360 mg N in 10 cm³, die Harnsäurelösung 3,180 mg N in 1 cm³. In beiden Fällen wurden Doppelbestimmungen auf je 10 cm³ bzw. 1 cm³ ausgeführt, die bis in das 3-te Dezimale gleich grosse Werte gaben. Der Grenzwert der Titrationsmethodik macht 0,15 % bzw. 0,16 % der beiden Stickstoffmengen aus.

Zu 30 cm³ des Blutserums wurden 3 cm³ der Harnsäurelösung und 87 cm³ der Fällungsflüssigkeit zugesetzt. Vom Filtrate wurden 40 cm³, entsprechend 10 cm³ des Blutserums und 1 cm³ der Harnsäurelösung, zur Stickstoffbestimmung genommen.

Die darin gefundene Stickstoffmenge betrug 4,762 mg

Berechnete Menge: 3,360 mg + 3,180 mg = 6,540 mg

Von der artifiziellen Stickstoffmenge des Blutserums, 3,180 mg, wurde also 1,402 mg = 44,08 % wiedergefunden.

Versuch IV.

Das Blutserum enthielt 2,800 mg Rest-N in 10 cm³, die Harnsäurelösung 8,960 mg N in 1 cm³. In beiden Fällen wurden Doppelbestimmungen auf je 10 cm³ und 1 cm³ ausgeführt, die bis in das 3-te Dezimale gleich grosse Werte zeigten.

Zu 30 cm³ des Blutserums wurden 0,5 cm³ der Harnsäurelösung und 89,5 cm³ der Fällungsflüssigkeit zugesetzt. Vom Filtrate wurden 40 cm³, entsprechend 10 cm³ des Blutserums und $\frac{1}{6}$ cm³ der Harnsäurelösung, zur Stickstoffbestimmung genommen.

Die darin gefundene Stickstoffmenge betrug 4,200 mg

Berechnete Menge: 2,800 mg + 1,493 mg = 4,293 mg

Von der artifiziellen Stickstoffmenge des Blutserums, 1,493 mg, wurde also 1,400 mg = 93,7 % wiedergefunden.

Versuch V.

Das Blutserum und die Harnsäurelösung waren dieselben wie in Versuch IV. Zu 30 cm³ des Blutserums wurden 5 cm³ der Harnsäurelösung und 85 cm³ der Fällungsflüssigkeit zugesetzt. Das Filtrat war vollkommen klar und die MILLON'sche Reaktion negativ. 40 cm³ des Filtrats, entsprechend 10 cm³ des Blutserums und $1\frac{2}{3}$ cm³ der Harnsäurelösung, wurden zur Stickstoffbestimmung genommen.

Die gefundene Stickstoffmenge betrug 4,200 mg

Berechnete Menge: 2,800 mg + 14,930 mg = 17,730 mg

Von der artifiziellen Stickstoffmenge des Blutserums, 14,930 mg, wurde also 1,400 mg = 9,37 % wiedergefunden.

Versuch VI.

Das Blutserum und die Harnsäurelösung waren dieselben wie in den Versuchen IV und V.

Zu 30 cm³ des Blutserums wurden 10 cm³ der Harnsäurelösung und 80 cm³ der Fällungsflüssigkeit zugetzt. Das Filtrat war vollkommen klar und die MILLON'sche Reaktion darin negativ. 40 cm³ davon, entsprechend 10 cm³ des Blutserums und $3\frac{1}{3}$ cm³ der Harnsäurelösung, wurden zur Stickstoffbestimmung genommen.

Die gefundene Stickstoffmenge betrug 4,200 mg

Berechnete Menge: 2,800 mg + 29,860 mg = 32,660 mg

Von der artifiziellen Stickstoffmenge des Blutserums, 29,860 mg, wurde also 1,400 mg = 4,6 % wiedergefunden.

Auch in diesen drei Versuchen ist nur ein Teil, 4,6 % bis 93,9 %, der berechneten artifiziellen Stickstoffmenge wiedergefunden worden. Dieser Teil ist doch in den drei Versuchen von gleicher absoluter Grösse und ist von der Grösse der artifiziellen Harnsäurekonzentration des Blutserums vollkommen unabhängig. So ist diese in Versuch VI 2-mal so gross wie in Versuch V und 20-mal so gross wie in Versuch IV.

Versuch VII.

Das Blutserum enthielt 3,662 mg Rest-N in 10 cm³. Doppelbestimmungen auf je 10 cm³ gaben bis auf das 3-te Dezimale gleich grosse Werte. Da die Titrationen mit N/100 Säure und Lauge ausgeführt wurden, betrug der Grenzwert der Methodik nur 0,1 % von den gefundenen Stickstoffmengen.

Die Harnsäurelösung enthielt 1,122 mg N in 1 cm³. Doppelbestimmungen auf je 1 cm³ gaben bis auf das 3-te Dezimale gleich grosse Werte. Die Titrationen wurden mit N/100 Säure und Lauge ausgeführt. Der Grenzwert der Titrationsmethodik betrug also 0,45 % der gefundenen Menge.

Zu 15 cm³ des Blutserums wurden 3 cm³ der Harnsäurelösung und 42 cm³ der Fällungsflüssigkeit zugesetzt. Vom Filtrate wurden 40 cm³, entsprechend 10 cm³ des Blutserums und 2 cm³ der Harnsäurelösung, zur Stickstoffbestimmung genommen.

Die gefundene Stickstoffmenge betrug 5,153 mg

Berechnete Menge: 3,662 mg + 2,244 mg = 5,906 mg

Von der berechneten artifiziellen Stickstoffmenge des Blutserums, 2,244 mg, wurde also 1,491 mg = 66,44 % wiedergefunden.

Versuch VIII.

Blutserum und Harnsäurelösung waren dieselben wie im Versuche VII. Zu 15 cm³ des Blutserums wurden 1,5 cm³ der Harnsäurelösung und 43,50 cm³ der Fällungsflüssigkeit zugesetzt. 40 cm³ Filtrat, entsprechend 10 cm³ des Blutserums und 1 cm³ der Harnsäurelösung, wurden zur Stickstoffbestimmung genommen.

Die gefundene Stickstoffmenge betrug 4,783 mg.

Berechnete Menge: $3,662 \text{ mg} + 1,122 \text{ mg} = 4,784 \text{ mg}$.

Die berechnete Stickstoffmenge ist 0,001 mg grösser als die gefundene. Diese Differenz ist viel kleiner als der Grenzwert der Titrationsmethodik, und dieser letztere beträgt nur 0,10 % der berechneten Stickstoffmenge.

Versuch IX.

Das Blutserum war dasselbe wie in Versuch II (12,04 mg Rest-N in 100 cm^3). Die Harnsäurelösung ist die im Versuch VII benutzte.

Zu 15 cm^3 des Blutserums wurden $1,5 \text{ cm}^3$ der Harnsäurelösung und $43,50 \text{ cm}^3$ der Fällungsflüssigkeit zugesetzt. Vom Filtrate wurden 40 cm^3 , entsprechend 10 cm^3 des Blutserums und 1 cm^3 der Harnsäurelösung, zur Stickstoffbestimmung genommen.

Die gefundene Stickstoffmenge betrug 13,164 mg

Berechnete Menge: $12,04 \text{ mg} + 1,122 \text{ mg} = 13,162 \text{ mg}$.

Die Differenz zwischen berechneter und gefundener Menge, 0,002 mg, ist kleiner als der Grenzwert der Titrationsmethodik, und dieser beträgt 0,03 % der berechneten N-Menge.

Versuch X.

Das Blutserum enthielt 4,681 mg Rest-N in 10 cm^3 . Doppelbestimmungen gaben bis in das 3te. Dezimale gleich grosse Werte. Die Harnsäurelösung war die in den Versuchen VII—IX angewandte.

Zu 20 cm^3 des Blutserums wurden 4 cm^3 der Harnsäurelösung und 56 cm^3 der Fällungsflüssigkeit zugesetzt. Vom Filtrate wurden 40 cm^3 , entsprechend 10 cm^3 des Blutserums und 2 cm^3 der Harnsäurelösung, zur Stickstoffbestimmung genommen.

Die gefundene Stickstoffmenge betrug 6,212 mg

Berechnete Menge: $4,681 \text{ mg} + 2,244 \text{ mg} = 6,925 \text{ mg}$.

Von der berechneten artifiziellen Stickstoffmenge des Blutserums, 2,244 mg, wurde also $1,531 \text{ mg} = 68,2\%$ wiedergefunden.

Versuch XI.

Blutserum und Harnsäurelösung waren dieselben wie im Versuch X.

Zu 20 cm³ des Blutserums wurden 1 cm³ der Harnsäurelösung und 59 cm³ der Fällungsflüssigkeit zugesetzt. Vom Filtrate wurden 40 cm³, entsprechend 10 cm³ des Blutserums und 0,5 cm³ der Harnsäurelösung, zur Stickstoffbestimmung genommen.

Die gefundene Stickstoffmenge betrug 5,243 mg

Berechnete Menge: 4,681 mg + 0,561 mg = 5,242 mg.

Auch in diesem Versuche habe ich die berechnete Stickstoffmenge quantitativ wiedergefunden. Freilich ist die gefundene Menge etwas grösser als die berechnete, die Differenz, 0,001 mg, ist aber bedeutend kleiner als der Grenzwert der Titrationsmethodik, und dieser beträgt von der ganzen berechneten Stickstoffmenge 0,09 % und von der berechneten artifiziiellen Stickstoffmenge des Blutserums 0,9 %.

Versuch XII.

Blutserum und Harnsäurelösung waren dieselben wie in den Versuchen X und XI. Zu 20 cm³ des Blutserums wurden 2 cm³ der Harnsäurelösung und 58 cm³ der Fällungsflüssigkeit zugesetzt. Vom Filtrate wurden 40 cm³, entsprechend 10 cm³ des Blutserums und 1 cm³ der Harnsäurelösung, zur Stickstoffbestimmung genommen.

Die gefundene Stickstoffmenge betrug 5,808 mg

Berechnete Menge: 4,681 mg + 1,122 mg = 5,803 mg.

Die berechnete Stickstoffmenge ist also quantitativ wiedergefunden worden. Auch in diesem Versuche ist aber die gefundene Stickstoffmenge etwas grösser als die berechnete. Die Differenz ist eben so gross wie der Grenzwert der Titrationsmethodik, und da sowohl die ganze berechnete als die berechnete artifiziielle Stickstoffmenge in diesem Versuche grösser sind als im Versuch XI erhellt ohne weiteres, dass diese Differenz keine praktische Bedeutung hat.

Aus den Versuchen III—XII geht also hervor, dass, wenn die artifiziielle Harnsäurekonzentration eines Blutserums eine gewisse Grenze überschreitet, ein Teil der Harnsäure in der Fällung zurückgehalten wird. Diese Grenze ist bei den verschiedenen angewandten Blutsera nicht genau gleich gross, sondern zeigte Schwankungen zwischen 3,90 mg und 4,593 mg (= 1,30 und 1,531 mg N) in 10 cm³ Blutserum. In den Fällen wo die artifiziielle Harnstoffkonzentration eines Blutserums kleiner als der für dieses Serum gefundene Grenzwert ist, habe

ich die ganze berechnete Harnsäuremenge im Filtrate wiedergefunden (Versuche VIII, IX, XI und XII). Wurde die Grenze aber überschritten, so war es für die absolute Grösse der wiedergefundenen Harnsäuremenge gleichgültig, ob die artifizielle Harnsäurekonzentration eines Blutserums in einem Falle 10 oder 20-mal so gross war wie in einem anderen. Ich verweise in dieser Hinsicht auf die Versuche IV—VI, in denen die wiedergefundenen Mengen absolut gleich gross waren, obgleich sie von den ganzen zugesetzten Harnsäuremengen 93,7, 9,37 und 4,6 % ausmachten.

Dass es sich bei den hier beschriebenen Verhältnissen nicht nur um eine Adsorption der Harnsäure an die Quecksilberweißfällung handelt, liegt sehr nahe zur Hand. Denn wenigstens bei der Adsorption eines kristalloiden Körpers an einen kolloiden nimmt mit steigender Konzentration des adsorbierbaren Körpers die absorbierte Menge in absolutem Masse zu, prozentisch aber ab. In meinen Versuchen wird bei steigender Konzentration der Harnsäure im Blutserum die in der Fällung zurückgehaltene Menge sowohl absolut als prozentisch grösser.

In allen oben mitgeteilten Versuchen mit Harnsäure wurde nach Fällung des Blutserums mit der Quecksilberlösung das Gemisch 5 Stunden stehen gelassen, ehe es filtriert wurde. Wenn ich ein Blutserum mit grosser artifizieller Harnsäurekonzentration sogleich nach der Fällung filtrierte, begann das anfangs vollkommen klare Filtrat sich zu trüben. Gewöhnlich geschah es 5 Minuten nach Beginn der Filtrierung; nach Verlauf von 15 Minuten hatte die Flüssigkeit oft ein fast milchiges Aussehen und setzte einen fein kristallinischen Niederschlag ab, der die für Harnsäure charakteristische Form der Murexidprobe gab. War aber die artifizielle Harnsäurekonzentration des Blutserums gering, z. B. 3 mg in 10 cm³, so entstand auch nach mehreren Stunden keine Trübung des Filtrats.

Da das Filtrat freie Salzsäure enthält, die auf die vorhandenen Harnsäuresalze eine hydrolytische Wirkung ausüben muss, ist ein solches Auskristallisieren der Harnsäure leicht verständlich, besonders da die Löslichkeit der Harnsäure in mineralischen Flüssigkeiten sehr gering ist.¹⁾

¹⁾ Wenn ich die Proben nach der Fällung 5 Stunden stehen liess, ehe sie filtriert wurden, ist diese Zeitdauer nicht deswegen gewählt, weil nach Ausgang derselben die ganze Harnsäuremenge durch Hydrolyse freigemacht sein sollte.

In den oben beschriebenen Versuchen, wo die Filtrierung erst mehrere Stunden nach der Fällung geschah, kann also die gegenseitige Grösse der wiedergefundenen und der beim Filtrieren zurückgehaltenen Harnsäure kein Ausdruck einer reinen Adsorption sein. Um, wenn möglich, eine Auffassung davon zu gewinnen, wieviel von der bei der angewandten Versuchsanordnung nicht wiedergefundenen durch Adsorption und wieviel durch die hydrolytische Wirkung der Salzsäure mit nachträglichem Auskristallisieren beim Filtrieren in der Fällung zurückgehalten wird, habe ich folgende Versuche gemacht. Dabei bin ich so vorgegangen, dass ich zu verschiedenen Portionen desselben Blutserums steigende Mengen einer schwach alkalischen Harnsäurelösung zusetzte. Von jeder Serumportion wurden 2 gleich grosse Proben genommen, die in gewöhnlicher Weise mit der Quecksilberlösung gefällt wurden. Die eine Probe wurde sogleich nach der Fällung filtriert und von dem Filtrate eine abgemessene Menge in der gewöhnlichen Weise auf Stickstoff untersucht, die andere wurde erst nach 5 Stunden filtriert und dann wie die erste behandelt.

Ich bin mich dessen wohl bewusst, dass man durch diese Versuchsanordnung die Adsorption der Harnsäure an die Eiweissfällung von der hydrolytischen Wirkung der Salzsäure auf die Harnsäuresalze mit deren Folgen zeitlich nicht streng scheiden kann. Denn wenn ich auch die sichtbaren Folgen der Hydrolyse (Trübung des Filtrats) erst 5 Minuten nach Anfang der Filtrierung habe beobachten können, so gibt doch das Vorhandensein von freier Salzsäure während der ganzen Enteiweissungsprozedur die Möglichkeit dafür, dass schon von Anfang derselben an die Salzsäure in dem oben besprochenen Sinne wirkt, wenn diese Wirkung auch erst später einen so grossen Umfang nimmt, dass ihre Folgen makroskopisch sichtbar werden.

Versuch XIII.

Das in diesem Versuche angewandte Blutserum enthielt 6,653 mg Rest-N in 10 cm³. Dieser Wert ist das Mittel von 2 Bestimmungen, von denen die eine 6,650 mg gab, die andere 6,657

und zum Auskristallisieren gebracht ist. Ich habe diese Zeitdauer deshalb gewählt, weil ich mehrfach beobachtet habe, dass, wenn ein Filtrat, das durch Ausfällung von Harnsäure sich trübte, nach 5 Stunden wieder filtriert wurde, man in demselben auch nach mehreren Tagen keine neue makroskopische Trübung wahrnehmen konnte.

mg. Die Differenz zwischen beiden, 0,007 mg, beträgt 0,10 % des Mittels. Die Harnsäurelösung enthielt 1,113 mg N in 1 cm³. Doppelbestimmungen, jede auf 1 cm³, gaben bis in das dritte Dezimale gleich grosse Werte. Der Grenzwert der Titrationsmethodik beträgt 0,45 % der gefundenen Menge.

1 A. Zu 15 cm³ des Blutserums wurden 0,50 cm³ der Harnsäurelösung und 44,5 cm der Fällungsflüssigkeit zugesetzt. Umschütteln und Filtrieren erst nach 5 Stunden. 40 cm³ des Filtrats, entsprechend 10 cm³ des Blutserums und $\frac{1}{3}$ cm³ der Harnsäurelösung, wurden zur Stickstoffbestimmung genommen.

Die darin gefundene Stickstoffmenge betrug 7,029 mg.

Berechnete Menge: 6,653 mg + 0,371 mg = 7,024 mg.

In dieser Probe ist also die ganze berechnete Stickstoffmenge wiedergefunden worden. Die gefundene Menge ist zwar etwas grösser als die berechnete, aber diese Differenz fällt mit dem Grenzwert der Titrationsmethodik zusammen, der von der ganzen berechneten Stickstoffmenge 0,08 % und von der berechneten artifiziellen Stickstoffmenge 1,3 % beträgt.

1 B. In allem der Probe 1 A gleich. Nur wurde sogleich nach der Fällung filtriert.

Die gefundene Stickstoffmenge betrug 7,025 mg.

Berechnete Menge: 6,653 mg + 0,371 mg = 7,024 mg.

Auch in dieser Probe ist die berechnete Menge quantitativ wiedergefunden. Die Differenz zwischen gefundener und berechneter Stickstoffmenge ist viel kleiner als der Grenzwert der Titrationsmethodik.

2 A. Zu 15 cm³ des Blutserums wurden 1 cm³ der Harnsäurelösung und 44 cm³ der Fällungsflüssigkeit zugesetzt. Filtrieren 5 Stunden nach der Fällung. Vom Filtrate wurden 40 cm³, entsprechend 10 cm³ des Blutserums und $\frac{2}{3}$ cm³ der Harnsäurelösung, zur Stickstoffbestimmung genommen.

Die gefundene Stickstoffmenge betrug 7,392 mg.

Berechnete Menge: 6,653 mg + 0,742 mg = 7,395 mg.

2 B. In allem der Probe 2 A gleich. Nur wurde sogleich nach der Fällung filtriert.

Die gefundene Stickstoffmenge betrug 7,399 mg.

Berechnete Menge: 6,653 mg + 0,742 mg = 7,395 mg.

In den Proben 2 A und 2 B ist die berechnete Stickstoffmenge quantitativ wiedergefunden. Die geringfügige Differenz zwischen gefundener und berechneter Menge ist in beiden Fällen kleiner als der Grenzwert der Titrationsmethodik.

3 A. Zu 15 cm³ des Blutserums wurden 2 cm³ der Harnsäurelösung und 43 cm³ der Fällungsflüssigkeit zugesetzt. Nach 5 Stunden wurde filtriert und vom Filtrate 40 cm³, entsprechend 10 cm³ des Blutserums und 1¹/₃ cm³ der Harnsäurelösung, zur Stickstoffbestimmung genommen.

Die gefundene Stickstoffmenge betrug 7,966 mg.

Berechnete Menge: 6,653 mg + 1,484 mg = 8,137 mg.

Von der berechneten artifiziellen Stickstoffmenge des Blutserums, 1,484 mg, wurde 1,313 mg = 88,4 % bei der Bestimmung wiedergefunden. 11,6 % derselben wurden also in der Fällung zurückgehalten.

3 B. In allem der Probe 3 A gleich. Nur wurde sogleich nach der Fällung filtriert.

Die gefundene Stickstoffmenge betrug 8,008 mg.

Berechnete Menge: 6,653 mg + 1,484 mg = 8,137 mg.

Von der berechneten artifiziellen Stickstoffmenge des Blutserums, 1,484 mg, wurde 1,355 mg = 91,3 % bei der Bestimmung wiedergefunden. 8,7 % derselben wurden in der Fällung zurückgehalten.

4 A. Zu 15 cm³ des Blutserums wurden 3 cm³ der Harnsäurelösung und 42 cm³ der Fällungsflüssigkeit zugesetzt. Filtrieren nach 5 Stunden. 40 cm³ des Filtrats, entsprechend 10 cm³ des Blutserums und 2 cm³ der Harnsäurelösung, wurden zur Stickstoffbestimmung genommen.

Die gefundene Menge betrug 7,980 mg.

Berechnete Menge: 6,653 mg + 2,226 mg = 8,879 mg.

Von der berechneten artifiziellen Stickstoffmenge des Blutserums, 2,226 mg, wurde 1,327 mg = 59,6 % wiedergefunden und 40,4 % bei der Filtrierung zurückgehalten.

4 B. In allem der Probe 4 A gleich. nur geschah die Filtrierung sogleich nach der Fällung.

Die gefundene Stickstoffmenge betrug 8,750 mg.

Berechnete Menge: 6,653 mg + 2,226 mg = 8,879 mg.

Von der berechneten artifiziellen Stickstoffmenge des Blutserums, 2,226 mg, wurden 2,097 mg = 94,2 % bei der Bestimmung wiedergefunden und 5,8 % bei der Filtrierung zurückgehalten.

5 A. Zu 15 cm³ des Blutserums wurden 4 cm³ der Harnsäurelösung und 41 cm³ der Fällungsflüssigkeit zugesetzt. Filtrierung nach 5 Stunden. Das Filtrat war vollkommen klar und die MILLON'sche Reaktion darin negativ. 40 cm³ dessel-

ben, entsprechend 10 cm³ des Blutserums und 2²/₃ cm³ der Harnsäurelösung, wurden zur Stickstoffbestimmung genommen.

Die gefundene Stickstoffmenge betrug 7,966 mg.

Berechnete Menge: 6,653 mg + 2,968 mg = 9,621 mg.

Von der berechneten artifiziellen Stickstoffmenge des Blutserums, 2,968 mg, wurde 1,313 mg = 44,2 % wiedergefunden und 55,8 % beim Filtrieren zurückgehalten.

5 B. In allem der Probe 5 A gleich, nur wurde sogleich nach der Fällung filtriert.

Die gefundene Stickstoffmenge betrug 9,597 mg.

Berechnete Menge: 6,653 mg + 2,968 mg = 9,621 mg.

Von der berechneten artifiziellen Stickstoffmenge des Blutserums wurden 2,944 mg = 99,3 % wiedergefunden und 0,7 % beim Filtrieren zurückgehalten.

6 A. Zu 15 cm³ des Blutserums wurden 5 cm³ der Harnsäurelösung und 40 cm³ der Fällungsflüssigkeit zugesetzt. Das Filtrat war vollkommen klar und MILLONS Reaktion darin negativ. 40 cm³ des Filtrats, entsprechend 10 cm³ des Blutserums und 3¹/₃ cm³ der Harnsäurelösung, wurden zur Stickstoffbestimmung genommen.

Die gefundene Stickstoffmenge betrug 7,994 mg

Berechnete Menge: 6,653 mg + 3,710 mg = 10,363 mg.

Von der berechneten artifiziellen Stickstoffmenge des Blutserums, 3,710 mg, wurde also 1,341 mg = 36,1 % wiedergefunden, während 63,9 % in der Fällung zurückgehalten wurden.

6 B. In allem der Probe 6 A gleich, nur wurde unmittelbar nach der Fällung filtriert.

Die gefundene Stickstoffmenge betrug 10,374 mg.

Berechnete Menge: 6,653 mg + 3,710 mg = 10,363 mg.

In dieser Probe habe ich 3,721 mg von der artifiziellen Stickstoffmenge des Blutserums wiedergefunden. Das ist ein wenig mehr als die berechnete artifizielle Stickstoffmenge, 3,710 mg. Die Differenz, 0,01 mg, macht aber von der berechneten artifiziellen Stickstoffmenge nur 0,2 % aus.

7 A. Zu 15 cm³ des Blutserums wurden 6 cm³ der Harnsäurelösung und 39 cm³ der Fällungsflüssigkeit zugesetzt. Filtrieren nach 5 Stunden. Das Filtrat war vollkommen klar. MILLONS Reaktion darin negativ. Vom Filtrate wurden 40 cm³, entsprechend 10 cm³ des Blutserums und 4 cm³ der Harnsäurelösung, zur Stickstoffbestimmung genommen.

Die gefundene Stickstoffmenge betrug 7,984 mg.

Berechnete Menge: $6,653 \text{ mg} + 4,452 \text{ mg} = 11,105 \text{ mg}$.

Von der berechneten artifiziellen Stickstoffmenge des Blutserums, $4,452 \text{ mg}$, wurden $1,331 \text{ mg} = 29,8\%$ bei der Bestimmung wiedergefunden, während $70,2\%$ beim Filtrieren zurückgehalten wurden.

7 B. In allem der Probe 7 A gleich. Die Filtrierung wurde aber sogleich nach der Fällung vorgenommen.

Die gefundene Stickstoffmenge betrug $10,059 \text{ mg}$.

Berechnete Menge: $6,653 \text{ mg} + 4,452 \text{ mg} = 11,105 \text{ mg}$.

Von der berechneten artifiziellen Stickstoffmenge des Blutserums, $4,452 \text{ mg}$, wurden also $3,406 \text{ mg} = 76,5\%$ bei der Bestimmung wiedergefunden, während $23,5\%$ in der Fällung zurückgehalten wurden.

8 A. Zu 15 cm^3 des Blutserums wurden 7 cm^3 der Harnsäurelösung und 38 cm^3 der Fällungsflüssigkeit zugesetzt. Filtrierung nach 5 Stunden. Das Filtrat war vollkommen klar und MILLONS Reaktion darin negativ. 40 cm^3 desselben, entsprechend 10 cm des Blutserums und $4\frac{2}{3} \text{ cm}^3$ der Harnsäurelösung, wurden zur Stickstoffbestimmung genommen.

Die gefundene Stickstoffmenge betrug $7,987 \text{ mg}$.

Berechnete Menge: $6,653 \text{ mg} + 5,194 \text{ mg} = 11,847 \text{ mg}$.

Von der berechneten artifiziellen Stickstoffmenge des Blutserums, $5,194 \text{ mg}$, wurde $1,334 \text{ mg} = 25,6\%$ bei der Bestimmung wiedergefunden und $74,4\%$ beim Filtrieren zurückgehalten.

8 B. In allem der Probe 8 A gleich. Sogleich nach der Fällung wurde filtriert.

Die gefundene Menge betrug $10,136 \text{ mg}$.

Berechnete Menge: $6,653 \text{ mg} + 5,194 \text{ mg} = 11,847 \text{ mg}$.

Von der berechneten artifiziellen Stickstoffmenge des Blutserums, $5,194 \text{ mg}$, wurden $3,483 \text{ mg} = 67,0\%$ wiedergefunden, während $33,0\%$ derselben in der Fällung zurückgehalten wurden.

9 A. Zu 15 cm^3 des Blutserums wurden 8 cm^3 der Harnsäurelösung und 37 cm^3 der Fällungsflüssigkeit zugesetzt. Filtrieren nach 5 Stunden. Das Filtrat war vollkommen klar und MILLONS Reaktion darin negativ. 40 cm^3 desselben, entsprechend 10 cm^3 des Blutserums und $5\frac{1}{3} \text{ cm}^3$ der Harnsäurelösung, wurden zur Stickstoffbestimmung genommen.

Die gefundene Stickstoffmenge betrug $8,008 \text{ mg}$.

Berechnete Menge: $6,653 \text{ mg} + 5,936 \text{ mg} = 12,589 \text{ mg}$.

Von der berechneten artifiziellen Stickstoffmenge des Blutserums, 5,936 mg, wurde 1,355 mg = 22,8 % wiedergefunden und 77,2 % derselben beim Filtrieren in der Fällung zurückgehalten.

9 B. In allem der Probe 9 A gleich. Die Filtrierung wurde sogleich nach der Fällung vorgenommen.

Die gefundene Menge betrug 10,549 mg.

Berechnete Menge: 6,653 mg + 5,936 mg = 12,589 mg.

Von der berechneten artifiziellen Stickstoffmenge des Blutserums, 5,936 mg, wurden also 3,896 mg = 65,6 % wiedergefunden und 2,040 mg = 34,4 % in der Fällung zurückgehalten.

10 A. Zu 15 cm³ des Blutserums wurden 9 cm³ der Harnsäurelösung und 36 cm³ der Fällungsflüssigkeit zugesetzt. Filtrierung nach 5 Stunden. Das Filtrat war vollkommen klar und die MILLONsche Reaktion darin negativ. 40 cm³ desselben, entsprechend 10 cm³ des Blutserums und 6 cm³ der Harnsäurelösung wurden zur Stickstoffbestimmung genommen.

Die gefundene Stickstoffmenge betrug 7,987 mg.

Berechnete Menge: 6,653 mg + 6,678 mg = 13,331 mg.

Von der berechneten artifiziellen Stickstoffmenge des Blutserums, 6,678 mg, wurden 1,334 mg = 19,9 % wiedergefunden, und 80,1 % in der Fällung zurückgehalten.

10 B. In allem der Probe 10 A gleich, nur wurde sogleich nach der Fällung filtriert.

Die gefundene Stickstoffmenge betrug 10,031 mg.

Berechnete Menge: 6,653 mg + 6,678 mg = 13,331 mg.

Von der berechneten artifiziellen Stickstoffmenge des Blutserums, 6,678 mg, wurden 3,378 mg = 50,5 % wiedergefunden und 49,5 % in der Fällung zurückgehalten.

11 A. Zu 15 cm³ des Blutserums wurden 10 cm³ der Harnsäurelösung und 35 cm³ der Fällungsflüssigkeit zugesetzt. Nach 5 Stunden Filtrierung. Das Filtrat war vollkommen klar und MILLONs Reaktion darin negativ. 40 cm³, entsprechend 10 cm³ des Blutserums und 6 2/3 cm³ der Harnsäurelösung, wurden zur Stickstoffbestimmung genommen.

Die gefundene Stickstoffmenge betrug 7,989 mg.

Berechnete Menge: 6,653 mg + 7,420 mg = 14,073 mg.

Von der berechneten artifiziellen Stickstoffmenge des Blutserums, 7,420 mg, wurde 1,336 mg = 18,0 % wiedergefunden und 82,0 % derselben in der Fällung zurückgehalten.

11 B. In allem der Probe 11 A gleich. Nur wurde sogleich nach der Fällung filtriert.

Die gefundene Menge betrug 10,094 mg.

Berechnete Menge: 6,653 mg + 7,420 mg = 14,073 mg.

Von der berechneten artifiziiellen Stickstoffmenge des Blutserums, 7,420 mg, wurden also 3,441 mg = 46,3 % wiedergefunden und 53,7 % in der Fällung zurückgehalten.

Wenn man die mit A bezeichneten Proben dieses Versuches betrachtet, so ergibt sich folgendes. In den Proben 1 und 2, wo die berechneten artifiziiellen Harnsäuremengen des Blutserums kleiner als 3 mg (= 1 mg N) in 10 cm³ waren, habe ich sie in den Filtraten quantitativ wiedergefunden. In den folgenden Proben, wo sie 4,452 mg und darüber bis 22,260 mg (= 1,484 bis 7,420 mg N) in 10 cm³ betrugen, wurde mit steigender Harnsäurekonzentration des Blutserums die wiedergefundene Menge prozentisch kleiner. Sie machte in der Probe 3 88,4 % und in der Probe 11 18,0 % von der berechneten Harnsäuremenge aus. Absolut sind aber die wiedergefundenen Mengen in den Proben 3—11 fast gleich gross. Sie schwanken zwischen 3,939 mg in den Proben 3 und 5 und 4,065 mg in der Probe 9 (Differenz = 0,126 mg) mit einem Mittel von 3,999 mg (= 1,333 mg N). Da die Differenz von diesem Mittel 3,15 % beträgt, kann man behaupten, dass die wiedergefundenen Mengen in den Proben 3—11 praktisch gleich gross sind. Diese Verhältnisse stimmen mit den in den vorigen Harnsäureversuchen beobachteten vollkommen überein, denn auch in diesen war es, wenn eine gewisse Harnsäurekonzentration der verschiedenen Blutsera überschritten wurde, für die absolute Grösse der wiedergefundenen Harnsäuremengen gleichgültig, ob die artifiziielle Harnsäurekonzentration eines Blutserums in einem Falle 10-mal so gross war wie in einem anderen.

Von den mit B bezeichneten Proben zeigen die 2 ersten dieselben Verhältnisse wie die Proben 1 A und 2 A. In der Probe 4, wo die artifiziielle Harnsäurekonzentration des Blutserums 4,452 mg in 10 cm³ betrug, ist 4,065 mg = 91,3 % bei der Bestimmung wiedergefunden worden. In den folgenden Proben nehmen mit steigender Harnsäurekonzentration die wiedergefundenen Mengen sowohl absolut als prozentisch zu, und in der Probe 6 mit einer Harnsäurekonzentration des Blutserums von 11,130 mg in 10 cm³ wird die ganze Menge wiedergefunden. Dann tritt ein Umschlag dieses Verhältnisses ein.

indem die wiedergefundenen Harnsäuremengen mit steigender Harnsäurekonzentration des Blutserums prozentisch abnehmen. Auch sind sie in den Proben 7, 8, 10 und 11 trotz grösserer Harnsäurekonzentration des Blutserums absolut kleiner als in der Probe 6. Der besseren Übersichtlichkeit wegen habe ich die Resultate der B-Proben unten tabellarisch zusammengestellt.

	Berechnete Harnsäure-N- Menge, mg	Wiedergefundene Harnsäure-N-Menge.	
		mg	% von der ber Menge
1 B.	0,371	0,371	100
2 B.	0,742	0,742	100
3 B.	1,484	1,355	91,3
4 B.	2,226	2,097	94,2
5 B.	2,968	2,944	99,3
6 B.	3,710	3,721	100
7 B.	4,452	3,406	76,5
8 B.	5,194	3,483	67
9 B.	5,936	3,896	65
10 B.	6,678	3,378	50,5
11 B.	7,420	3,441	46,3

Die in der Tabelle zu findenden Verhältnisse scheinen mir vollkommen unerklärlich, vor allem der Umschlag in der prozentischen Grösse der wiedergefundenen Harnsäuremengen. Sicher entziehen sich die Werte auch jedem Erklärungsversuche, da sie wenigstens in den Proben 5—11 sicher nicht exakt sein können. Es zeigte sich nämlich, dass sobald der artifizielle Harnsäuregehalt des Blutserums einen Wert von 8,904 mg in 10 cm³ (Probe 5) erreicht hatte, die obengenannte Trübung des eiweissfreien Filtrats eintrat und das so schnell, dass ehe ich die zu einer Bestimmung genügende Menge erhalten hatte, es von kleinen Harnsäurekristallen milchig getrübt war. In den Proben mit noch höherer Harnsäurekonzentration des Blutserums war dieses Verhalten wenn möglich noch mehr hervortretend. Dass unter solchen Umständen keine exakten Bestimmungen ausführbar sind, ist leicht ersichtlich. Trotzdem habe ich die Resultate der Bestimmungen oben mitgeteilt, weil sie, wenn sie auch inexakt sind, doch genügend zeigen, dass viel grössere Harnsäuremengen in das eiweissfreie Filtrat übergehen,

wenn man sogleich nach der Fällung filtriert, als wenn die Filtrierung erst nach 5 Stunden vorgenommen wird.

Gewiss wäre es von grossem theoretischen Interesse zu wissen, wieviel Harnsäure durch Adsorption und wieviel durch die hydrolytische Wirkung der Salzsäure bei der von mir angewandten Methodik in der Fällung zurückgehalten wird. Eine diesbezügliche Untersuchung liegt, aber eigentlich ausserhalb der Grenzen dieser methodologischen Untersuchung, denn diese soll nur zeigen bis zu welcher Harnsäurekonzentration des Blutserums man die ganze Harnsäure-N-Menge im Filtrate wiederfinden kann und unter welchen Bedingungen diese Harnsäurekonzentration den höchsten Wert erreicht.

Wie ich oben schon bemerkt habe, zeigt der Versuch XIII, dass man einen grösseren Teil der Blutserumharnsäure im Filtrate wiederfindet, wenn man sogleich nach der Fällung filtriert als wenn dies erst nach 5 Stunden geschieht. Im letzteren Falle, wie in den Proben 3 A—11 A, habe ich trotz beträchtlicher Variationen in der artifiziellen Harnsäurekonzentration der angewandten Serumportionen in allen Proben fast die gleiche Harnsäuremenge wiedergefunden. Die Differenz zwischen der grössten und der kleinsten Menge betrug 3,15 % von dem Mittel der 9 Bestimmungen und dieses Mittel entspricht einer Harnsäurekonzentration des Blutserums von 39,9 mg in 100 cm³.

In den B-Proben aber waren die wiedergefundenen Harnsäuremengen, wenn die Harnsäurekonzentration der Blutserumportionen dieses Mittel überschritt, grösser als in den entsprechenden A-Proben. Da, wie ich oben bemerkt habe, die Resultate der Proben 5 B—11 B inexakt sind, sind sie auch zu einem exakten quantitativen Vergleich unbrauchbar. Aber schon in den Proben 3 B und 4 B, bei denen keine makroskopische Ausfällung der Harnsäure in Filtrate vorkam, und die deshalb exakt sind, waren die wiedergefundenen Harnsäuremengen grösser als in den Proben 3 A und 4 A. In keinem derselben aber wurde die berechnete Harnsäure-N-Menge quantitativ wiedergefunden; dies geschah erst in den Proben 1 A und 1 B, 2 A und 2 B, wo die Harnsäurekonzentration des Blutserums noch geringer war und wo man die ganze berechnete Harnsäure-N-Menge wiederfand, auch wenn man erst 5 Stunden nach der Fällung filtrierte.

Ist es also nach dem Versuche XIII hinsichtlich des quan-

titativen Wiederfindens der berechneten Harnsäuremenge gleichgültig, ob ich sogleich nach der Fällung oder erst nach 5 Stunden filtrierte, so kann doch gegen die Versuchsanordnung der Einspruch erhoben werden, dass die Sprünge zwischen den Harnsäurekonzentrationen der verschiedenen Blutproben zu gross sind, und dass man bei einem Versuche mit geringeren Sprüngen eine oder einige Konzentrationen finden würde, bei denen die ganze berechnete Harnsäuremenge im Filtrate zu finden sei, wenn man sogleich nach der Fällung filtriert, während grössere oder kleinere Mengen derselben in der Fällung zurückgehalten werden, wenn die Filtrierung erst nach 5 Stunden geschieht. Ein solches Verhalten ist vielleicht möglich oder gar plausibel. Wenn ich aber die Resultate meiner Versuche mit Harnsäure betrachte, so scheint es mir, dass diese schon dem Ziele dieser methodologischen Untersuchung entsprechen.

In den Versuchen I—VII, X und XIII 3 A—11 A wechselten die in 40 cm^3 des Filtrats gefundenen Harnsäuremengen zwischen 3,90 mg und 4,593 mg mit einem Mittel von 4,196 mg. Diese Werte entsprechen einer Harnsäurekonzentration der angewandten Blutsera von 39,0 mg Minimum und 45,93 mg Maximum in 100 cm^3 . Wurde unter dem für jeden derselben innerhalb dieser Grenzen gefundenen Wert der Harnsäurekonzentration heruntergegangen, so fand ich die ganze berechnete Harnsäuremenge im Filtrate wieder (Versuche VIII, IX, XI, XII und XIII 1 und 2).

Wenn man die in der Einleitung aus der Literatur zusammengeführten Aufgaben über den Harnsäuregehalt des Blutes bei Nierenkranken mit den obenstehenden Werten vergleicht, so findet man, dass es sich im ersteren Falle um viel geringere Harnsäuremengen handelt. KLEMPERER (l. c.) fand als höchsten Wert 10,65 mg in 100 cm^3 Blut von einem Nephritiker im urämischen Stadium. Unter den von v. JAKSCH (l. c.) untersuchten 10 Nephritikern fand dieser 8-mal Harnsäure in nachweisbarer Menge im Blute und in 4 von diesen Fällen, wo quantitative Bestimmungen gemacht wurden, fand er als grösste Menge 6,4 mg in 100 cm^3 Blut von einem Urämiker. Bei keinem dieser Autoren findet man Aufgaben über die gleichzeitige Grösse des Totalrest-N.

Bei den von Woods (l. c.) gleichzeitig an Totalrest-N und Harnsäure des Blutes untersuchten 18 Nephritikern war, wie

vorher erwähnt ist, bei steigender Totalstickstoffretention des Blutes die Zunahme der Blutharnsäure derselben nicht proportional; der prozentuale Wert der Harnsäure des Totalrest-N war bei bedeutenden Stickstoffretentionen fast nur die Hälfte derjenigen bei Rest-N-Mengen unter 60 mg in 100 cm³. Absolut aber wurden die Harnsäuremengen mit steigenden Totalrest-N-Mengen grösser, doch fand Woods als höchsten Wert 2,78 mg in 100 cm³ in einem Falle mit Urämie, wo der Totalrest-N 266,66 mg in 100 cm³ betrug. In allen übrigen Fällen waren die Mengen bedeutend kleiner, 1,67 mg und noch geringer auch bei so hohen gleichzeitigen Totalrest-N-Werten wie 257,70 mg in 100 cm³.

Auch STRAUSS (l. c.) der, wie vorher erwähnt wurde, seine Untersuchungen über die Rest-N-Fractionen nicht auf Blut, sondern auf Transsudate (Ödemwasser, Pleura- und Peritonealflüssigkeit) ausgeführt hat, fand niemals grössere Harnsäuremengen als 10,50 mg Harnsäure in 100 cm³, welchen Wert er in einem Falle von »chronisch-interstitieller Nephritis« mit Urämie und einem Totalrest-N-Gehalte der untersuchten Flüssigkeit von 120 mg in 100 cm³ erhielt. Bei den übrigen Fällen derselben Nierenaffektion betrugen die Harnsäurewerte meistens 6 bis 9 mg in 100 cm³, und in den Fällen von »chronisch-parenchymatöser Nephritis« mit Komplikationen, »chronisch-parenchymatöser Nephritis« ohne Komplikationen und »Übergangsform« fand er niemals höhere Werte als 7,23 mg in 100 cm³. Gewöhnlich schwankten die Mengen zwischen 2,10 mg und 5,88 mg. Doch waren die gleichzeitigen Totalrest-N-Mengen in den Fällen der drei letztgenannten Kategorien niemals höher als 69 mg in 100 cm³.

Die von den genannten Autoren gefundenen Werte der Blutharnsäure sind also auch bei hochgradigen nephritischen Stickstoffretentionen nicht annähernd so gross wie der niedrigste gefundene Grenzwert der Harnsäurekonzentration für einige der von mir untersuchten Sera unterhalb welchem man die berechnete Harnsäuremenge im Filtrate quantitativ wiederfindet, auch wenn man erst 5 Stunden nach der Enteiweissung filtriert. Es scheint mir also der Schluss berechtigt, dass die Harnsäure des Blutes in den Mengen, in welchen sie auch bei hochgradigen Stickstoffretentionen vorkommen kann, bei der von mir angewandten Enteiweissungsmethode niemals gefähr-

det ist, beim Filtrieren in der Fällung zurückgehalten zu werden.

Vielleicht kann man gegen die Behauptung den Einwand erheben, dass die Anzahl der von mir untersuchten Blutsera zu klein ist, um solche Schlüsse ziehen zu können, und dass man, wenn eine grössere Menge Blutsera untersucht worden wäre, auch solche hätte finden können, bei welchen der oben mehrmals besprochene Grenzwert der Harnsäurekonzentration so klein ist, dass er mit den bei nephritischen Stickstoffretentionen möglichen Harnsäurekonzentrationen des Blutserums zusammenfällt oder sogar unter denselben heruntergeht. Eine solche Möglichkeit scheint mir doch sehr unwahrscheinlich. Denn erstens zeigen die von mir untersuchten Sera nur kleine Schwankungen hinsichtlich der Grösse des für jedes derselben gefundenen Grenzwertes; die Differenz zwischen dem höchsten und dem niedrigsten derselben ergibt vom Mittelwert 16,4%. Zweitens sind Schwankungen im Eiweissgehalte wohl das einzige Moment von Seiten der Blutsera, das auf das Zurückhalten der Harnsäure in der Quecksilbereiweissfällung einwirken kann, in der Weise, dass ein grösserer Eiweissgehalt eines Blutserums eine grössere Fällung hervorruft, die mehr Harnsäure adsorbiert als eine kleinere. Von einem solchen Verhalten habe ich mich selbst durch 4 Versuche überzeugen können. Ich ging dabei jedesmal so vor, dass ich durch Verdünnung einer Portion des angewandten Blutserums mit gleichen Teilen destillierten Wassers ein Blutserum herstellte, dessen Eiweissgehalt die Hälfte von dem des nicht verdünnten Blutserums betrug. Zu gleichen Proben der beiden Blutsera wurden gleich grosse Mengen einer schwach alkalischen Harnsäurelösung zugesetzt. Dann wurden beide Proben in der gewöhnlichen Weise enteiweisst und sogleich nach der Fällung filtriert. Es zeigte sich dabei in allen Versuchen, dass die in den Filtraten von den Blutseris mit niedrigerem Eiweissgehalte wiedergefundenen Harnsäuremengen rund 58% bis 65% grösser waren als in den Filtraten von den entsprechenden nicht verdünnten Blutseris. Der Eiweissgehalt dieser letzteren schwankte zwischen 8% und 8,3%. Ich beschränke mich auf diese Beschreibung der Versuche und ihrer Resultate, da eine vollständige Mitteilung derselben keinen näheren Aufschluss gibt, weil die Resultate nur approximativ sind. In allen Filtraten ent-

stand nämlich schon zu Anfang der Filtrierung eine Ausfällung von kleinen Harnsäurekristallen, die die Filtrate milchig trübten.

In den von mir zu den oben mitgeteilten Versuchen mit Harnsäure angewandten Blutseris wechselten die Eiweissmengen zwischen 7,9 % und 8,3 %. So beträchtliche Steigerungen der Serumeiweissmengen über diese Werte, dass dadurch ein Sinken des oben besprochenen Grenzwertes der Harnsäurekonzentration bis zu der bei nephritischen Stickstoffretentionen möglichen Grösse der Blutharnsäure zustande käme, ist wohl auch bei der durch die heftigsten Durchfälle hervorgerufenen Austrocknung des Organismus kaum denkbar.

Wenn man, wie ich es in meinen Versuchen gemacht habe, erst 5 Stunden nach der Fällung filtriert, ist es die Löslichkeit der durch die hydrolytische Wirkung der Salzsäure freigemachten Harnsäure in der salzsauren quecksilberhaltigen Flüssigkeit, die mehr als die möglichen Variationen in der Zusammensetzung der Blutsera bedingt, wieviel Harnsäure man im Filtrate wiederfindet. Die kleinste artifizielle Harnsäuremenge, die ich in 40 cm³ Filtrat wiedergefunden habe, beträgt 3,90 mg. Bekanntlich ist die Löslichkeit der Harnsäure im kalten Wasser gering. Nach HAMMARSTEN¹⁾ löst sich 1 Teil Harnsäure in 39480 Teilen 18°-igen Wassers und im mineral-sauren Wasser ist die Löslichkeit noch geringer. Es müssen also besondere Momente vorhanden sein, die die Löslichkeit der von mir gefundenen Harnsäuremengen in 40 cm³ des salzsauren Filtrats erklärlich machen. Dabei hat man erst an die Möglichkeit zu denken, dass sich die Harnsäure in kolloidaler Lösung und nicht in kristalloider Lösung befindet. Aber auch wenn sie in kristalloider Lösung vorhanden ist, wäre es möglich, dass die löslichkeitsbefördernde Wirkung des Harnstoffs, die RÜDEL²⁾ hervorgehoben hat, die Ursache ist. Eine nähere Untersuchung dieses Verhaltens wäre gewiss von grossem theoretischen Interesse, würde aber gar zu weit ausserhalb der Grenzen dieser Erörterung führen, die nur zeigen soll, wieviel Harnsäure man nach der Enteiweissung im Filtrate wiederfinden kann.

Aus den mitgeteilten Untersuchungen ziehe ich den Schluss, dass man bei dem von mir angewandten Enteiweissungsverfahren die ganze Harnsäuremenge des Blutserums im Filtrate

¹⁾ HAMMARSTEN: *Physiol. Chemie*, V Aufl., 1904.

²⁾ RÜDEL: *Arch. f. experiment. Path. und Pharm.*, Bd. 30.

wiederfindet auch wenn die Konzentration dieses Stoffes im Blutserum bis 3-mal so gross ist wie die höchste bei hohen Reststickstoffretentionen nephritischen Ursprungs jemals beobachtete.

Versuche mit Kreatin.

Zu diesen Versuchen verwendete ich ein Kreatinpräparat, das von Prof. Dr. K. A. H. MÖRNER hergestellt worden ist. Von diesem wurde eine Wasserlösung bereitet, die in 1 cm³ 6,440 mg N enthielt. Dieser Wert ist das Mittel von 2 Bestimmungen, jede auf 1 cm³, von denen die eine 6,435 mg gab, die andere 6,445 mg. Die Titrationen wurden mit N/100 Säure und Lauge ausgeführt. Die Differenz zwischen den gefundenen Werten, 0,010 mg, beträgt von dem Mittel aus beiden 0,15 %. In den folgenden Versuchen wurden die Titrationen, wenn anderes nicht angegeben wird, mit N/100 Säure und Lauge ausgeführt.

Versuch I.

Das Blutserum enthielt 3,360 mg Rest-N in 10 cm³. Doppelbestimmungen, jede auf 10 cm³, gaben bis in das dritte Dezimale gleich grosse Werte. Der Grenzwert der Titrationsmethodik beträgt 0,15 % der gefundenen N-Menge.

Zu 40 cm³ des Blutserums wurden 0,25 cm³ der Kreatinlösung und 119,75 cm³ der Fällungsflussigkeit zugesetzt. Vom Filtrate wurden 40 cm³, entsprechend 10 cm³ des Blutserums und $\frac{1}{16}$ cm³ der Kreatinlösung, zur Stickstoffbestimmung genommen.

Die gefundene N-Menge betrug 3,760 mg.

Berechnete Menge: 3,360 mg + 0,402 mg = 3,762 mg.

Die berechnete Menge ist 0,002 mg grösser als die gefundene. Diese Differenz ist kleiner als der Grenzwert der Titrationsmethodik, und dieser beträgt 0,1 % der berechneten Menge.

Versuch II.

Das Blutserum und die Kreatinlösung waren dieselben wie in Versuch I. Zu 20 cm³ des Blutserums wurden 0,25 cm³

der Kreatinlösung und $59,75 \text{ cm}^3$ der Fällungsflüssigkeit zugesetzt. Vom Filtrate wurden 40 cm^3 , entsprechend 10 cm^3 des Blutserums und $\frac{1}{3} \text{ cm}^3$ der Kreatinlösung, zur Stickstoffbestimmung genommen.

Die gefundene N-Menge betrug $4,160 \text{ mg}$.

Berechnete Menge: $3,360 \text{ mg} + 0,805 \text{ mg} = 4,165 \text{ mg}$.

Die berechnete Menge ist $0,005 \text{ mg}$ grösser als die gefundene. Diese Differenz ist ebenso gross wie der Grenzwert der Titrationsmethodik und beträgt $0,1 \%$ der berechneten Menge.

Versuch III.

Das Blutserum und die Kreatinlösung waren dieselben wie in den vorigen Versuchen.

Zu 20 cm^3 des Blutserums wurden $0,50 \text{ cm}^3$ der Kreatinlösung und $59,50 \text{ cm}^3$ der Fällungsflüssigkeit zugesetzt. Vom Filtrate wurden 40 cm^3 , entsprechend 10 cm^3 des Blutserums und $0,25 \text{ cm}^3$ der Kreatinlösung, zur Stickstoffbestimmung genommen.

Die gefundene N-Menge betrug $4,970 \text{ mg}$.

Berechnete Menge: $3,360 \text{ mg} + 1,610 \text{ mg} = 4,970 \text{ mg}$.

Die gefundene Menge ist ebenso gross wie die berechnete. Der Grenzwert der Titrationsmethodik beträgt $0,10 \%$ der gefundenen N-Menge.

Versuch IV.

Das Blutserum enthielt $4,235 \text{ mg}$ Rest-N in 10 cm^3 . Doppelbestimmungen, jede auf 10 cm^3 , gaben bis in das dritte Dezimale gleich grosse Werte. Der Grenzwert der Titrationsmethodik beträgt $0,12 \%$ der gefundenen Menge.

Die Kreatinlösung war dieselbe wie in den vorigen Versuchen.

Zu 20 cm^3 des Blutserums wurden 1 cm^3 der Kreatinlösung und 59 cm^3 der Fällungsflüssigkeit zugesetzt. Vom Filtrate wurden 40 cm^3 , entsprechend 10 cm^3 des Blutserums und $0,50 \text{ cm}^3$ der Kreatinlösung, zur Stickstoffbestimmung genommen.

Die gefundene N-Menge betrug $7,455 \text{ mg}$.

Berechnete Menge: $4,235 \text{ mg} + 3,220 \text{ mg} = 7,455 \text{ mg}$.

Der Grenzwert der Titrationsmethodik beträgt $0,06 \%$ der gefundenen Menge.

Versuch V.

Das Blutserum enthielt 28,14 mg. Rest-N in 10 cm³. Dieser Wert ist das Mittel aus 2 Bestimmungen, jede auf 10 cm³, von denen die eine 28,10 mg gab, die andere 28,18 mg. Die Bestimmungen wurden mit N/10 Titrierflüssigkeiten ausgeführt. Die Differenz zwischen den beiden Werten, 0,08 mg, beträgt 0,28 % von dem Mittel aus beiden.

Die Kreatinlösung war dieselbe wie in den vorigen Versuchen.

Zu 20 cm³ des Blutserums wurden 1 cm³ der Kreatinlösung und 59 cm³ der Fällungsflüssigkeit zugesetzt. 40 cm³ des Filtrats, entsprechend 10 cm³ des Blutserums und 0,50 cm³ der Kreatinlösung wurden zur Stickstoffbestimmung genommen.

Die gefundene N-Menge betrug 31,43 mg.

Berechnete Menge: 28,14 mg + 3,22 mg = 31,36 mg.

Die gefundene N-Menge ist 0,07 mg grösser als die berechnete, und diese Differenz beträgt 0,22 % der berechneten Menge.

Versuch VI.

Das Blutserum enthielt 3,195 mg. Rest-N in 10 cm³. Dieser Wert ist das Mittel von 2 Bestimmungen, jede auf 10 cm³, von denen die eine 3,192 mg gab, die andere 3,199 mg. Die Differenz zwischen beiden, 0,007 mg, beträgt von dem Mittel aus beiden 0,21 %.

Die Kreatinlösung war dieselbe wie in den vorigen Versuchen.

Zu 20 cm³ des Blutserums wurden 2 cm³ der Kreatinlösung und 58 cm³ der Fällungsflüssigkeit zugesetzt. Vom Filtrate wurden 40 cm³, entsprechend 10 cm³ des Blutserums und 1 cm³ der Kreatinlösung, zur Stickstoffbestimmung genommen.

Die gefundene N-Menge betrug 9,634 mg.

Berechnete Menge: 3,195 mg + 6,440 mg = 9,635 mg.

Die berechnete Menge ist 0,001 mg grösser als die gefundene. Diese Differenz ist kleiner als der Grenzwert der Titrationmethodik, der 0,05 % der berechneten Menge beträgt.

Versuch VII.

Das Blutserum enthielt 17,36 mg. Rest-N in 10 cm³. Doppelbestimmungen, jede auf 10 cm³, gaben bis in das zweite

Dezimale gleich grosse Werte. Die Bestimmungen wurden mit N/10 Flüssigkeiten ausgeführt. Der Grenzwert der Titrationsmethodik beträgt 0,32 % der gefundenen Menge.

Die Kreatinlösung war dieselbe wie in den vorigen Versuchen.

Zu 20 cm³ des Blutserums wurden 2 cm³ der Kreatinlösung und 58 cm³ der Fällungsflüssigkeit zugesetzt. Vom Filtrate wurden 40 cm³, entsprechend 10 cm³ des Blutserums und 1 cm³ der Kreatinlösung, zur Stickstoffbestimmung genommen.

Die gefundene N-Menge betrug 23,81 mg,

Berechnete Menge: 17,36 mg + 6,44 mg = 23,80 mg.

Die gefundene Menge ist 0,01 mg grösser als die berechnete; diese Differenz beträgt 0,04 % der berechneten Menge.

Versuch VIII.

Das Blutserum enthielt 5,656 mg. Rest-N in 10 cm³. Doppelbestimmungen gaben bis in das dritte Dezimale gleich grosse Werte. Der Grenzwert der Titrationsmethodik beträgt 0,09 % der gefundenen Menge.

Die Kreatinlösung war dieselbe wie in den vorigen Versuchen.

Zu 20 cm³ des Blutserums wurden 4 cm³ der Kreatinlösung und 56 cm³ der Fällungsflüssigkeit zugesetzt. Vom Filtrate wurden 40 cm³, entsprechend 10 cm³ des Blutserums und 2 cm³ der Kreatinlösung zur Stickstoffbestimmung genommen.

Die gefundene N-Menge betrug 18,541 mg.

Berechnete Menge: 5,656 mg + 12,880 mg = 18,536 mg.

Die gefundene Menge ist 0,005 mg grösser als die berechnete. Die Differenz fällt mit dem Grenzwert der Titrationsmethodik zusammen, und dieser beträgt 0,02 % der berechneten N-Menge.

In den obenstehenden 8 Versuchen habe ich zu 6 verschiedenen Blutseris mit wechselnden Rest-N-Mengen steigende Kreatinmengen zugesetzt und dieselben nach der Enteiweissung in den Filtraten immer quantitativ wiedergefunden. Zweimal war die gefundene Menge bis in das dritte Dezimale gleich gross wie die berechnete. In den übrigen Versuchen war sie zuweilen grösser, zuweilen kleiner als die berechnete Menge. Die Differenz in der einen oder anderen Richtung

betrug aber niemals mehr als 0,22 % der berechneten Menge, gewöhnlich 0,1 % oder noch weniger.

Ein ähnliches Verhalten wie bei den Harnsäureversuchen, wo nach Fällung und Filtrierung die ins Filtrat übergegangene Harnsäure makroskopisch auskristallisierte, kam in diesen Versuchen mit Kreatin, wenigstens während der ersten 24 Stunden, nicht vor.

Die bei den Versuchen wiedergefundenen Kreatinmengen schwanken zwischen 1,246 mg (= 0,402 mg N; Versuch I) und 39,928 mg (= 12,880 mg N; Versuch VIII). Da die Bestimmungen immer auf 40 cm³ Filtrat (= 10 cm³ Blutserum) ausgeführt wurden, entsprechen die obengenannten Kreatinmengen einer Konzentration dieses Stoffes in den betreffenden Blutseris von 12,46 mg bzw. 399,28 mg in 100 cm³.

Die in der Literatur zu findenden Angaben über das Blutkreatin bei Nierenkrankheiten sind sehr spärlich. Woods (l. c.) fand gewöhnlich kleinere Mengen als 5 mg in 100 cm³ Blut. Bei den hochgradigen Stickstoffretentionen, 192–257 mg Rest-N in 100 cm³, erreichte das Blutkreatinin, wenn auch nicht immer, die Höhe von 14,39 mg — 30,93 mg in 100 cm³. Dieses sind die höchsten Werte des Blutkreatins, die ich in der Literatur habe finden können, und der letztgenannte derselben ist grösser als die in den Versuchen I und II angewandten Kreatinkonzentrationen, während die Blutsera in den übrigen Versuchen viel grössere Kreatinmengen zeigten. In Versuch VIII war die Kreatinkonzentration des Blutserums mehr als 10-mal so gross als die grösste von Woods beobachtete.

Ich ziehe aus den oben mitgeteilten Versuchen den Schluss, dass man bei dem von mir verwendeten Enteiweissungsverfahren das Kreatin des Blutserums im Filtrate quantitativ wiederfindet, sowohl wenn die Konzentration desselben im Blutserum innerhalb der Grenzen des bei nephritischen Rest-N-Retentionen Möglichen liegt, als auch wenn sie 10 mal so gross ist als die grösste bei Nephritiden beobachtete Konzentration dieses Stoffes im Blute.

Versuche mit Kreatinin.

Zu diesen Versuchen verwendete ich ein Kreatininpräparat, das von Prof. Dr. K. A. H. MÖRNER hergestellt worden ist.

Von denselben wurde eine Wasserlösung bereitet, die in 1 cm³ 2,100 mg Kreatinin enthielt. Dieser Wert ist das Mittel von 2 Bestimmungen, jede auf 1 cm³, von denen die eine 2,097 mg gab, die andere 2,104 mg. N/100 Säure und Lauge wurden zu den Titrationen verwendet. Die Differenz zwischen den gefundenen Mengen, 0,007 mg, beträgt von dem Mittel aus beiden 0,33 %.

Das zu den ersten 2 Versuchen verwendete Blutserum enthielt 13,64 mg. Rest-N in 10 cm³. Dieser Wert ist das Mittel von 2 Bestimmungen, jede auf 10 cm³, von denen die eine 13,62 mg gab, die andere 13,67 mg. Die Titrationen wurden mit M/10 Flüssigkeiten ausgeführt. Die Differenz zwischen den gefundenen Mengen, 0,05 mg, fällt mit dem Grenzwert der Titrationsmethodik zusammen, und dieser beträgt 0,41 % des genannten Mittels.

In den folgenden Versuchen sind die Titrationen, wo nichts anders angegeben wird, mit N/100 Säure und Lauge ausgeführt worden.

Versuch I.

Zu 30 cm³ des Blutserums wurden 0,50 cm³ der Kreatininlösung und 89,50 cm³ der Fällungsflüssigkeit zugesetzt. Vom Filtrate wurden 40 cm³, entsprechend 10 cm³ des Blutserums und $\frac{1}{6}$ cm³ der Kreatininlösung zur Stickstoffbestimmung genommen.

Die gefundene N-Menge betrug 14,00 mg.

Berechnete Menge: 13,64 mg + 0,35 mg = 13,99 mg.

Die gefundene Menge ist 0,01 mg grösser als die berechnete. Diese Differenz beträgt 0,07 % der berechneten Menge.

Versuch II.

Das Blutserum und die Kreatininlösung waren dieselben wie in Versuch I.

Zu 15 cm³ des Blutserums wurden 0,50 cm³ der Kreatininlösung und 44,50 cm³ der Fällungsflüssigkeit zugesetzt. Vom Filtrate wurden 40 cm³, entsprechend 10 cm³ des Blutserums und $\frac{1}{3}$ cm³ der Kreatininlösung, zur Stickstoffbestimmung genommen.

Die gefundene N-Menge betrug 14,35 mg.

Berechnete Menge: 13,64 mg + 0,70 mg = 14,34 mg.

Die gefundene Menge ist 0,01 mg grösser als die berechnete. Die Differenz beträgt 0,06 % der berechneten Menge.

Versuch III.

Das Blutserum enthielt 3,290 mg. Rest-N in 10 cm³. Doppelbestimmungen, jede auf 10 cm³, gaben bis in das dritte Dezimale gleich grosse Werte. Der Grenzwert der Titrationsmethodik beträgt 0,15 % der gefundenen Menge.

Die Kreatininlösung enthielt 2,030 mg N in 1 cm³. Dieser Wert ist das Mittel von 2 Bestimmungen, jede auf 1 cm³, von denen die eine 2,027 mg gab, die andere 2,034 mg. Die Differenz, 0,007 mg, beträgt 0,34 % des Mittels.

Zu 20 cm³ des Blutserums wurden 0,50 cm³ der Kreatininlösung und 59,50 cm³ der Fällungsflüssigkeit zugesetzt. Vom Filtrate wurden 40 cm³, entsprechend 10 cm³ des Blutserums und 0,25 cm³ der Kreatininlösung zur Stickstoffbestimmung genommen.

Die gefundene N-Menge betrug 3,799 mg.

Berechnete Menge: 3,290 mg + 0,507 mg = 3,797 mg.

Die Differenz zwischen gefundener und berechneter Menge ist kleiner als der Grenzwert der Titrationsmethodik, und dieser beträgt 0,13 % der berechneten Menge.

Versuch IV.

Das Blutserum und die Kreatininlösung waren dieselben wie in Versuch III.

Zu 20 cm³ des Blutserums wurden 1 cm³ der Kreatininlösung und 59 cm³ der Fällungsflüssigkeit zugesetzt. Vom Filtrate wurden 40 cm³, entsprechend 10 cm³ des Blutserums und 0,50 cm³ der Kreatininlösung, zur Stickstoffbestimmung genommen.

Die gefundene N-Menge betrug 4,298 mg.

Berechnete Menge: 3,290 mg + 1,015 mg = 4,305 mg.

Die berechnete Menge ist 0,007 mg grösser als die gefundene, und diese Differenz beträgt 0,16 % der berechneten Menge.

Versuch V.

Das Blutserum und die Kreatininlösung waren dieselben wie in Versuch IV.

Zu 20 cm³ des Blutserums wurden 2 cm³ der Kreatininlösung und 58 cm³ der Fällungsflüssigkeit zugesetzt. Vom Filtrate wurden 40 cm³, entsprechend 10 cm³ des Blutserums und 1 cm³ der Kreatininlösung, zur Stickstoffbestimmung genommen.

Die gefundene Menge betrug 5,322 mg.

Berechnete Menge: 3,290 mg + 2,030 mg = 5,320 mg.

Die Differenz zwischen gefundener und berechneter Menge, 0,002 mg, ist kleiner als der Grenzwert der Titrationsmethodik, und dieser beträgt 0,09 % der berechneten Menge.

Versuch VI.

Das Blutserum enthielt 4,634 mg. Rest-N in 10 cm³. Doppelbestimmungen, jede auf 10 cm³, gaben bis in das dritte Dezimale gleich grosse Werte. Der Grenzwert der Titrationsmethodik beträgt 0,11 % der gefundenen Menge. Die Kreatininlösung war dieselbe wie im vorigen Versuche.

Zu 20 cm³ des Blutserums wurden 4 cm³ der Kreatininlösung und 56 cm³ der Fällungsflüssigkeit zugesetzt. Vom Filtrate wurden 40 cm³, entsprechend 10 cm³ des Blutserums und 2 cm³ der Kreatininlösung, zur Stickstoffbestimmung genommen.

Die gefundene N-Menge betrug 8,694 mg.

Berechnete Menge: 4,634 mg + 4,060 mg = 8,694 mg.

Der Grenzwert der Titrationsmethodik beträgt 0,05 % der gefundenen N-Menge.

Versuch VII.

Das Blutserum enthielt 14,95 mg. Rest-N in 10 cm³. Dieser Wert ist das Mittel von 2 Bestimmungen, jede auf 10 cm³, von denen die eine 14,92 mg gab, die andere 14,98 mg. Die Titrationsen wurden mit N/10 Säure und Lauge ausgeführt. Die Differenz zwischen den beiden Werten, 0,06 mg, beträgt von dem Mittel aus beiden 0,40 %.

Zu 20 cm³ des Blutserums wurden 1 cm³ der Kreatinin-

lösung und 59 cm³ der Fällungsflüssigkeit zugesetzt. Vom Filtrate wurden 40 cm³, entsprechend 10 cm³ des Blutserums und 0,50 cm³ der Kreatininlösung, zur Stickstoffbestimmung genommen.

Die gefundene N-Menge betrug 15,96 mg.

Berechnete Menge: 14,95 mg + 1,01 mg = 15,96 mg.

Der Grenzwert der Titrationsmethodik beträgt 0,03 % der gefundenen Menge.

Versuch VIII.

Das Blutserum enthielt 9,618 mg. Rest-N in 10 cm³. Dieser Wert ist das Mittel von 2 Bestimmungen, jede auf 10 cm³, von denen die eine 9,616 mg gab, die andere 9,620 mg. Die Differenz zwischen beiden, 0,004 mg, ist kleiner als der Grenzwert der Titrationsmethodik, der von dem genannten Mittel 0,05 % beträgt.

Die Kreatininlösung war dieselbe wie in Versuch VII.

Zu 20 cm³ des Blutserums wurden 2 cm³ der Kreatininlösung und 58 cm³ der Fällungsflüssigkeit zugesetzt. Vom Filtrate wurden 40 cm³, entsprechend 10 cm³ des Blutserums und 1 cm³ der Kreatininlösung, zur Stickstoffbestimmung genommen.

Die gefundene N-Menge betrug 11,657 mg.

Berechnete Menge: 9,618 mg + 2,030 mg = 11,648 mg.

Die gefundene Menge ist 0,009 mg grösser als die berechnete, und diese Differenz beträgt 0,07 % der berechneten Menge.

Versuch IX.

Das Blutserum enthielt 12,065 mg. Rest-N in 10 cm³. Dieser Wert ist das Mittel von 2 Bestimmungen, jede auf 10 cm³, von denen die eine 12,061 mg gab, die andere 12,069 mg. Die Differenz, 0,008 mg, beträgt 0,06 % des Mittels.

Die Kreatininlösung war dieselbe wie in Versuch VIII.

Zu 20 cm³ des Blutserums wurden 4 cm³ der Kreatininlösung und 56 cm³ der Fällungsflüssigkeit zugesetzt. Vom Filtrate wurden 40 cm³, entsprechend 10 cm³ des Blutserums und 2 cm³ der Kreatininlösung, zur Stickstoffbestimmung genommen.

Die gefundene N-Menge betrug 16,111 mg.

Berechnete Menge: 12,065 mg + 4,060 mg = 16,125 mg.

Die berechnete Menge ist 0,014 mg grösser als die gefundene, und diese Differenz beträgt 0,08 % der berechneten Menge.

In den obenstehenden 9 Versuchen habe ich die zu den verschiedenen Blutseris zugesetzten Kreatininmengen nach Enteiweissung in den Filtraten immer quantitativ wiedergefunden. Zu den Versuchen sind 6 verschiedene Blutsera mit wechselnden Rest-N-Mengen (32,90 mg bis 136,4 mg in 100 cm³) benutzt worden. In einem Versuche war die gefundene Menge bis in das dritte Dezimale gleich gross wie die berechnete. In 2 anderen waren die Differenzen kleiner als der Grenzwert der Titrationsmethodik, und dieser betrug 0,05 % bzw. 0,13 % der berechneten Mengen. Auch in den übrigen Fällen war die Differenz zwischen gefundener und berechneter Menge klein und betrug in keinem Falle mehr als 0,09 % der berechneten Menge.

Ein makroskopisches Auskristallisieren des ins Filtrat übergegangenen Kreatinins kam, auch in den Versuchen mit den grössten Kreatininkonzentrationen, wenigstens während der ersten 24 Stunden nicht vor.

Die bei den Bestimmungen wiedergefundenen Kreatininmengen wechselten zwischen 0,945 mg (= 0,35 mg N; Versuch I) und 10,962 mg (= 4,060 mg N; Versuch VI und IX). Da alle Bestimmungen auf 40 cm³ Filtrat (= 10 cm³ Blutserum) ausgeführt wurden, entsprechen die obengenannten Kreatininmengen einer Konzentration dieses Stoffes in den betreffenden Blutseris von 9,45 mg bzw. 109,62 mg in 100 cm³.

Der erste dieser zwei Werte ist viel kleiner als die von FOLIN (l. c.) bei grösseren Rest-N-Retentionen (130 bis 300 mg Rest-N in 100 cm³ Blut) beobachteten Werte des Blutkreatinins (bis 32 mg in 100 cm³). Auch wird er von den von ROSENBERG (l. c.) gefundenen Werten mehrmals übertroffen. Der letztere derselben aber, 109,62 mg in 100 cm³, ist beinahe 3-mal so gross als die grösste meines Wissens jemals beobachtete Kreatininmenge im Blute, 37,5 mg in 100 cm³, die ROSENBERG in einem Falle von Glomerulonephritis mit 510 mg Harnstoff in 100 cm Blut fand.

Ich ziehe aus den Versuchen den Schluss, dass man bei dem von mir verwendeten Enteiweissungsverfahren das Kreatinin des Blutserums im Filtrate wiederfindet, sowohl wenn die Menge desselben innerhalb der Grenzen der bei nephri-

tischen Rest-N-Retentionen gefundenen Grösse desselben liegt, als auch wenn sie beinahe 3-mal so gross ist als die grösste bei Nephritiden beobachtete Konzentration dieses Stoffes im Blute.

Versuche mit Indikan.

Da es mir unmöglich gewesen ist, reines Indikan zu bekommen, habe ich das Verhalten dieses Stoffes zum Eiweissfällungsmittel nicht in der Weise wie für die übrigen Stoffe untersuchen können. Aus denselben Gründen fehlte mir die zu kolorimetrischen Bestimmungen nötige Standardlösung. Es schien mir unter solchen Umständen nur einen Weg übrig, nämlich der, die Indikanmengen in 2 verschiedenen Portionen desselben Blutserums mit einander zu vergleichen, von denen die eine in der bei Indikanbestimmungen üblichen Weise enteiweisst wurde, während die Enteiweissung der anderen mit der sauren Quecksilberlösung geschah.

Zu den Bestimmungen wählte ich das JOLLESSche Verfahren, das nach den einstimmigen Erfahrungen von HAAS und ROSENBERG etwa 4-mal so empfindlich ist wie das OBERMAYER-TSCHERTKOFFSche, und ich folgte genau den Angaben ROSENBERGS (l. c.) zur Anwendung desselben bei Indikanbestimmungen im Blute. Ich entnehme dem diesbezüglichen Aufsatze ROSENBERGS folgende Beschreibung. »Für die Indikanbestimmung wurde das Serum mit der gleichen Menge 20%-iger Trichloressigsäure enteiweisst und nach der von JOLLES angegebenen Methode 10 cm³ des Filtrats mit 1 cm³ 5%-iger Thymolspiritus und 10 cm³ OBERMAYERS Reagenz im Reagenzglase versetzt und mehrfach umgeschüttelt; nach 20 Minuten wurde das gebildete Indigolignon mit ca. 2 cm³ Chloroform ausgeschüttelt, das Resultat nach frühestens 4 Stunden abgelesen. Die quantitative Indikanbestimmung nach JOLLES ist trotz unleugbarer Vorzüge vor den bisherigen quantitativen Methoden meiner Ansicht nach für klinische Zwecke noch zu umständlich. Wir nahmen daher nur eine ungefähre Schätzung des Indikans vor, indem wir feststellten wieviel Kubikzentimeter Filtrat erforderlich sind, um eben eine positive Indikanreaktion zu erhalten. Da nach JOLLES sich noch 0,0032 mg Indikan in 10 cm³ Flüssigkeit nachweisen lassen, ist auf diese Weise eine beiläufige Be-

rechnung der vorhandenen Indikanmenge leicht möglich. War die Indikanreaktion mit 10 cm³ negativ, so wurden 12, 15 etc. cm³ in einem entsprechend längeren Glase mit entsprechend grösserer Menge Thymolspiritus und OBERMAYERS Reagens, aber der gleichen Menge Chloroform wiederholt.»

Die eine der zu untersuchenden Serumportionen habe ich durchgehends nach diesen Vorschriften behandelt. Die andere wurde mit der 3-fachen Menge der sauren Quecksilberlösung gefällt und filtriert. Da es sich zeigte, dass das im Filtrate zurückbleibende Quecksilber auf dem weiteren Verlaufe der Reaktion störend einwirkte, wurde es durch Einleiten von Schwefelwasserstoff ausgefällt und das quecksilberfreie Filtrat von überschüssigem Schwefelwasserstoff durch Lufteinblasen befreit. Dann wurde auch dieses Filtrat nach den Angaben ROSENBERGS behandelt und die Indikanmengen in gleich grossen Proben der in verschiedener Weise enteiussten Blutserumportionen mit einander verglichen.

Da es bei einigermassen grosser Sättigung des Chloroforms durch Indikan schwer ist, geringere Differenzen der Farbenstärke zu unterscheiden, habe ich von jeder Serumportion die kleinste Menge bestimmt, die eine eben merkliche Färbung des Chloroforms hervorrufen konnte. Nach ROSENBERGS Angaben lässt dieses Verfahren nur eine ungefähre Schätzung der vorhandenen Indikanmengen zu, und auch HAAS hat auf die Unzulänglichkeit desselben zu genauen quantitativen Bestimmungen hingewiesen und verordnet die Anwendung eines Kolorimeters.

Ich habe das Verfahren nicht zu Bestimmung der absoluten Grösse der Indikanmengen verwendet, sondern zur Ermittlung der gegenseitigen Grösse der Indikanmengen der in verschiedener Weise enteiussten Blutserumportionen, wobei ich ebenso genau wie bei einer quantitativen kolorimetrischen Bestimmung Verschiedenheiten in der Farbenstärke ablesen konnte.

Ich habe die Resultate meiner Versuche in nebenstehender Tabelle aufgeführt. Die in den beiden nach rechts stehenden Kolumnen zu findenden Zahlen bezeichnen für jeden Fall die kleinsten Blutserummengen, die eine eben merkliche Färbung des Chloroforms hervorriefen.

Fall.	Diagnose.	Total- rest N in 100 cm ³ Blut- serum.	Enteiweis- ung des Blutserums durch Trichlor- essigsäure.	Enteiweis- ung des Blutserums durch die HCl-saure Hg-Lösung.
1.	Gesund.	33,6 mg	9,4 cm ³	9,4 cm ³
2.	Gesund.	32,3 „	9,8 „	9,8 „
3.	Nierensclerose.	37,8 „	9,3 „	9,3 „
4.	Chron. Glomerulonephritis.	72,8 „	5,1 „	5,1 „
5.	Chron. Glomerulonephritis mit Urämie.	114,8 „	2,9 „	2,9 „
6.	„ „ „ „	159,6 „	1,7 „	1,7 „
7.	„ „ „ „	232,4 „	0,8 „	0,8 „
8.	„ „ „ „	281,4 „	0,25 „	0,25 „
9.	„ „ „ „	291,2 „	0,20 „	0,20 „
10.	„ „ „ „	311,3 „	0,15 „	0,15 „

In jedem der obenstehenden Fälle machte ich zuerst eine orientierende Untersuchung, um die Grösse der vorhandenen Indikanmengen einigermaßen aufschätzen zu können, wobei die Sprünge zwischen den angewandten Serummengen 0,5 cm³ betrugen. Wenn in dieser Weise die ungefähre Lage der beginnenden positiven Indikanreaktion ermittelt war, machte ich eine zweite Untersuchung, in der die Differenz zwischen den verschiedenen Serummengen 0,1 cm³ betrug, um dadurch die beginnende Positivität der Reaktion näher zu bestimmen. In den 3 letzten Versuchen mit grossen Indikanmengen (approximativ berechnet 0,4 mg—1,28 mg, wenn man davon ausgeht, dass 0,0032 mg Indikan eine eben merkliche Färbung des Chloroforms hervorrufen) waren die Sprünge zwischen den Serummengen in diesen zweiten Versuche nur 0,02 cm³.

Aus den 10 Versuchen der Tabelle geht hervor, dass die Indikanreaktion mit ebenso kleinen Mengen eines Blutserums positiv wurde, wenn man es mit der sauren Hg Lösung enteiweisste, als wenn die Enteiweissung nach der bei Indikanbestimmungen üblichen Methodik mit Trichloressigsäure geschah. Die beginnende positive Indikanreaktion zeigte durchwegs in allen 10 Fällen eine gleich starke und bei gleich grossen Serummengen auftretende Färbung des Chloroforms.

Die Indikankonzentration der untersuchten Blutsera ist sehr verschieden und schwankt zwischen vollkommen normalen Werten in den 3 ersten Fällen (approximativ berechnet 0,032

mg—0,034 mg in 100 cm³) und den höchsten Werten (bis ungefähr 2,13 mg in 100 cm³ in Fall 10).

Der höchste Wert der Indikankonzentration, den ich in der Literatur habe finden können, stammt von HAAS (l. c.) und beträgt 2,4 mg in 100 cm³, ein Wert, den er bei chronischer Nephritis beobachtet hat. Die entsprechenden Werte anderer Untersucher waren durchwegs viel geringer. Die Menge des Indikans in meinem Falle 10 ist kleiner als die grösste von HAAS gefundene, doch ist die Differenz wenigstens absolut sehr klein, cirka 0,3 mg. Wenn ich auch keine Gelegenheit gehabt habe, ein von Indikan so gesättigtes Serum wie das von HAAS in der oben beschriebenen Weise zu untersuchen, so scheint es mir doch wenig wahrscheinlich, dass die HCL-saure Quecksilberchloridlösung bei einer solchen Prüfung mehr Indikan zurückhalte als die Trichloressigsäure. Aber auch wenn es sich dabei zeigen sollte, dass eben die Indikankonzentration von 2,13 mg in 100 cm³ die oberste Grenze sei, bei dem die zwei verschiedenen Eiweissfällungsmittel für Indikan gleich durchlässig sind, und dass bei noch höherer Konzentration das von mir angewandte Fällungsmittel mehr Indikan zurückhalte als das andere, so repräsentieren doch sowohl der von HAAS als der von mir gefundene höchste Wert so exzessive Steigerungen des Blutindikans, wie sie nur bei den grössten Totalrest-N-Retentionen vorkommen, — der Rest-N betrug in meinem Falle 311,3 mg in 100 cm³ —, dass einerseits mehr als belanglose Steigerungen wenigstens über den von HAAS gefundenen Wert kaum möglich sind, anderseits bei möglichen Steigerungen des Indikans über den von mir gefundenen Wert das supponierte Verhalten des von mir angewandten Eiweissfällungsmittels in Anbetracht der geringen prozentualen Anteil des Indikans an dem Rest-N keinen Einfluss auf die Grösse des gefundenen Totalrest-N haben kann.

Bedauerlicherweise habe ich aus obengenannten Gründen das Verhalten des Indikans zum Eiweissfällungsmittel nicht mit der gleichen Exaktheit prüfen können wie für die übrigen untersuchten Stoffe, von welchen ich die in den Filtraten wiedergefundenen Mengen durch Titrieren quantitativ bestimmt habe. Die angeführten Werte der Blutindikanmengen sind, wie ich vorher bemerkt habe, nur approximativ. Meine Versuche zeigen aber mit der bei einer kolorimetrischen Bestimmung überhaupt möglichen Sicherheit, dass die Filtrate nach

Enteiweissung der geprüften Blutsera durch die HCL-saure Quecksilberchloridlösung ebensoviel Indikan enthielten, als wenn ich dieselben Blutsera nach der bei Indikanbestimmungen üblichen Methodik, Fällung mit Trichloressigsäure, enteiweisste.

Ich schliesse aus dem oben Gesagten, dass das Filtrat nach Enteiweissung eines Blutserums mit der HCL-sauren Quecksilberchloridlösung ebensoviel Indikan enthält, als wenn das Blutserum durch Trichloressigsäure enteiweisst wird, sowohl wenn der Indikangehalt desselben innerhalb normaler Grenzen (ca. 0,032 mg in 100 cm³) liegt, als auch wenn er die nur bei den grössten Totalrest-N-Retentionen (311,3 mg in 100 cm³) vorkommende Höhe von ca. 2,13 mg in 100 cm³ erreicht hat. Wenn bei etwaigen Steigerungen des Blutindikans über 2,13 mg in 100 cm³ ein teilweises Zurückhalten von Indikan durch das erstgenannte Eiweissfällungsmittel gegenüber dem Verhalten bei Enteiweissung mit Trichloressigsäure zustande käme, so kann das nur in Anbetracht der geringen prozentualen Anteil des Indikans an dem Rest-N einen kaum merkbaren Einfluss auf die Grösse des gefundenen Totalrest-N ausüben.

Versuche mit Aminosäuren.

Bei diesen Versuchen habe ich das Verhalten einiger Aminosäuren zum Eiweissfällungsmittel in derselben Weise wie für Harnstoff, Harnsäure, u. a. m. untersucht. Die Untersuchungen umfassten teils die wenigen im Blute von Kranken nachgewiesenen Aminosäuren (Glykokoll, Leucin, Tyrosin, Lysin), teils einige andere (Alanin und Histidin). Meine Meinung mit einem solchen Vorgehen war folgende. Da die Aminosäurefraktion des normalen und des pathologischen Rest-N in seiner Zusammensetzung noch mangelhaft bekannt ist und man wohl als sicher annehmen darf, dass mehrere sowohl Mono- wie Diaminosäuren in der genannten Fraktion eingehen, wollte ich einige Säuren jeder der genannten Gruppen prüfen. In Anbetracht der gleichen allgemeinen Reaktionsverhältnisse der verschiedenen Aminosäuren einer und derselben Gruppe schien es mir dann berechtigt, aus dem Ausgang der Prüfung der einzelnen Säuren auf ein gleiches Verhältnis der übrigen Säuren entsprechender Gruppe zum Eiweissfällungsmittel zu schliessen. Ausser dieser isolierten Aminosäuren habe ich auch

ein durch Trypsindigestion von Fibrin gewonnenes Gemisch mehrerer Aminosäuren geprüft. Da dieses aber daneben auch grössere Molekülverbände enthielt, werde ich über die damit gewonnenen Resultate später berichten und fange mit meinen Untersuchungen über die einfachen Aminosäuren an.

I. Versuche mit Monoaminosäuren.

A. Versuche mit Glykokoll.

Das zu den folgenden Versuchen angewandte Glykokoll stammte von der Firma Kahlbaum, Berlin.

Es wurden von demselben 2 Portionen, jede auf 0,075 gm abgewogen und deren Stickstoffgehalt nach KJELDAHL bestimmt. Die Titrierungen wurden mit N/10 Flüssigkeiten ausgeführt. Zu beiden Portionen wurden 10,0 cm³ Schwefelsäure verbraucht, was 14,00 mg N — der berechneten Menge — entspricht.

Von dem Glykokoll machte ich eine Wasserlösung, und der Stickstoffgehalt in 2 Proben davon, jede auf 1 cm³, wurde ermittelt. Die Titrationsen wurden mit N/100 Säure und Lauge ausgeführt.

Probe 1. Die gefundene Menge betrug 0,980 mg.

Probe 2. » » » » 0,982 mg.

Die Differenz zwischen den beiden gefundenen N-Mengen, 0,002 mg ist kleiner als der Grenzwert der Titrationsmethodik, 0,0051 mg, der selbst von dem Mittel aus den beiden Bestimmungen, 0,981 mg, 0,51 % beträgt.

In den folgenden Versuchen sind die Titrationsen mit N/100 Flüssigkeiten ausgeführt.

Versuch I.

Das Blutserum enthielt 5,253 mg Rest-N in 10 cm³. Dieser Wert ist das Mittel von 2 Bestimmungen; die eine gab 5,250 mg N, die andere 5,257 mg. Die Differenz zwischen beiden, 0,007 mg, beträgt aber von dem genannten Mittelwert nur 0,13 %. Zu 20 cm³ des Blutserums wurden 1 cm³ der Glykokollösung und 59 cm³ der Fällungsflüssigkeit zugesetzt. Vom Filtrate wurden 40 cm³, entsprechend 10 cm³ des Blutserums und 0,5 cm³ der Glykokollösung, zur Stickstoffbestimmung genommen.

Die darin gefundene N-Menge betrug 5,740 mg.

Berechnete N-Menge: $5,253 \text{ mg} + 0,490 \text{ mg} = 5,743 \text{ mg}$.

Die gefundene N-Menge ist also 0,003 mg kleiner als die berechnete. Diese Differenz ist aber kleiner als der Grenzwert der Titrationsmethodik, der 0,08 % der ganzen berechneten N-Menge ausmacht und 1,04 % der berechneten artifiziellen N-Menge des Blutserums.

Versuch II.

Das Blutserum und die Glykokollösung waren dieselben wie in Versuch I. Zu 20 cm^3 des Blutserums wurden 2 cm^3 der Glykokollösung und 58 cm^3 der Fällungsflüssigkeit zugesetzt. Vom Filtrate wurden 40 cm^3 , entsprechend 10 cm^3 des Blutserums und 1 cm^3 der Glykokollösung, zur Stickstoffbestimmung genommen.

Die gefundene N-Menge betrug 6,222 mg.

Berechnete N-Menge: $5,253 \text{ mg} + 0,981 \text{ mg} = 6,234 \text{ mg}$.

Die gefundene N-Menge ist 0,012 mg kleiner als die berechnete. Diese Differenz beträgt 0,19 % der ganzen berechneten N-Menge und 1,22 % der berechneten artifiziellen N-Menge des Blutserums.

Versuch III.

Das Blutserum enthielt 2,961 mg Rest-N in 10 cm^3 . Dieser Wert ist das Mittel von 2 Bestimmungen, von denen die eine 2,968 mg gab, die andere 2,954 mg. Die Differenz zwischen beiden, 0,014 mg, beträgt von dem genannten Mittelwert 0,47 %.

Die Glykokollösung war dieselbe wie in den vorigen Versuchen. Zu 20 cm^3 des Blutserums wurden 4 cm^3 der Glykokollösung und 56 cm^3 der Fällungsflüssigkeit zugesetzt. Vom Filtrate wurden 40 cm^3 , entsprechend 10 cm^3 des Blutserums und 2 cm^3 der Glykokollösung, zur Stickstoffbestimmung genommen.

Die gefundene N-Menge betrug 4,933 mg.

Berechnete N-Menge: $2,961 \text{ mg} + 1,962 \text{ mg} = 4,923 \text{ mg}$.

Die gefundene N-Menge ist also 0,010 mg grösser als die berechnete, und diese Differenz beträgt 0,20 % der ganzen berechneten N-Menge und 0,50 % der berechneten artifiziellen Stickstoffmenge des Blutserums.

Versuch IV.

Das Blutserum und die Glykokollösung waren dieselben wie in Versuch III. Zu 20 cm³ des Blutserums wurden 10 cm³ der Glykokollösung und 50 cm³ der Fällungsflüssigkeit zugesetzt. Das Filtrat war wasserklar und ungefärbt und MILLONs Reaktion darin negativ. Von demselben wurden 40 cm³, entsprechend 10 cm³ des Blutserums und 5 cm³ der Glykokollösung, zur Stickstoffbestimmung genommen.

Die gefundene N-Menge betrug 7,868 mg.

Berechnete Menge: 2,961 mg + 4,905 mg = 7,866 mg.

Die gefundene Menge ist 0,002 mg grösser als die berechnete. Diese Differenz ist aber kleiner als der Grenzwert der Titrationsmethodik, der 0,06 % der ganzen berechneten N-Menge beträgt und von der berechneten artifiziellen N-Menge des Blutserums 0,10 %.

Versuch V.

Zu diesem Versuche wurde eine Glykokollösung angewandt, die in 1 cm³ 1,740 mg N enthielt. Dieser Wert ist ein Mittel von 2 Bestimmungen, von denen die eine 1,743 mg gab, die andere 1,738 mg. Die Differenz zwischen beiden ist 0,005 mg, welche Menge, da die Titrationsen mit N/100 Flüssigkeiten ausgeführt wurden, eben mit dem Grenzwert der Titrationsmethodik zusammenfällt, der von dem Mittelwert aus beiden Bestimmungen 0,28 % beträgt.

Das Blutserum war dasselbe wie in Versuch IV.

Zu 20 cm³ des Blutserums wurden 10 cm³ der Glykokollösung und 50 cm³ der Fällungsflüssigkeit zugesetzt. Vom Filtrate wurden 40 cm³, entsprechend 10 cm³ des Blutserums und 5 cm³ der Glykokollösung, zur Stickstoffbestimmung genommen.

Die gefundene N-Menge betrug 11,671 mg.

Berechnete Menge: 2,961 mg + 8,700 mg = 11,661 mg.

Die gefundene Menge ist 0,010 mg grösser als die berechnete. Diese Differenz beträgt 0,08 % der ganzen berechneten N Menge und 0,11 % der berechneten artifiziellen N-Menge des Blutserums.

B. Versuche mit Alanin.

Das Alanin bekam ich von der Firma T. SCHUCHARDT, Görlitz. 0,089 gm Alanin wurden abgewogen und die Stickstoffmenge dieser Probe nach KJELDAHL ermittelt. Die Titration geschah mit N/10 Säure und Lauge.

Die gefundene N-Menge betrug 14,00 mg.

Berechnete Menge 14,00 mg.

Zu den Versuchen wendete ich eine Wasserlösung dieses Alanins an, die in 1 cm³ 1,120 mg N enthielt. Dieser Wert ist das Resultat von 2 Bestimmungen, die bis in das dritte Dezimale gleich grosse Werte gaben. Die Titrationsen bei denselben wurden mit N/100 Säure und Lauge ausgeführt.

Auch in den folgenden Versuchen wurde mit N/100 Flüssigkeiten titriert.

Versuch I.

Das Blutserum enthielt 4.903 mg Rest N in 10 cm³. Dieser Wert ist ein Mittel von 2 Bestimmungen, von denen die eine 4,900 mg gab, die andere 4,907 mg. Die Differenz, 0,007 mg beträgt von dem genannten Mittelwert 0,14 %.

Zu 20 cm³ des Blutserums wurden 1 cm³ der Alaninlösung und 59 cm³ der Fällungsflüssigkeit zugesetzt. Vom Filtrate wurden 40 cm³, entsprechend 10 cm³ des Blutserums und 0,5 cm³ der Alaninlösung, zur Stickstoffbestimmung genommen.

Die gefundene N-Menge betrug 5,467 mg.

Berechnete Menge: 4,903 mg + 0,560 mg = 5,463 mg.

Die gefundene N-Menge ist 0,004 mg grösser als die berechnete. Diese Differenz ist kleiner als der Grenzwert der Titrationsmethodik, der 0,09 % der ganzen berechneten N-Menge beträgt und 0,91 % der berechneten artifiziellen N-Menge des Blutserums.

Versuch II.

Das Blutserum war dasselbe wie in Versuch I.

Zu 20 cm³ des Blutserums wurden 2 cm³ der Alaninlösung und 58 cm³ der Fällungsflüssigkeit zugesetzt. Vom Filtrate wurden 40 cm³, entsprechend 10 cm³ des Blutserums und 1 cm³ Alaninlösung, zur Stickstoffbestimmung genommen.

Die gefundene N-Menge betrug 6,015 mg.

Berechnete Menge: $4,903 \text{ mg} + 1,120 \text{ mg} = 6,023 \text{ mg}$.

Die gefundene Menge ist 0,008 mg kleiner als die berechnete. Die Differenz macht 0,13 % der ganzen berechneten N-Menge aus und 0,71 % der berechneten artifiziellen N-Menge des Blutserums.

Versuch III.

Das Blutserum enthielt 3,344 mg Rest-N in 10 cm^3 . Der Wert ist ein Mittel von 2 Bestimmungen, jede auf 10 cm^3 , von denen die eine 3,340 mg ergab, die andere 3,348 mg. Die Differenz zwischen diesen Werten, 0,008 mg, beträgt von dem genannten Mittelwert 0,23 %.

Zu 20 cm^3 des Blutserums wurden 4 cm^3 der Alaninlösung und 56 cm^3 der Fällungsflüssigkeit zugesetzt. Vom Filtrate wurden 40 cm^3 , entsprechend 10 cm^3 des Blutserums und 2 cm^3 der Alaninlösung, zur Stickstoffbestimmung genommen.

Die gefundene N-Menge betrug 5,583 mg.

Berechnete Menge: $3,344 \text{ mg} + 2,240 \text{ mg} = 5,584 \text{ mg}$.

Die gefundene Menge ist etwas kleiner als die berechnete. Die Differenz zwischen beiden ist doch bedeutend kleiner als der Grenzwert der Titrationsmethodik, der 0,09 % der ganzen berechneten N-Menge beträgt und 0,22 % der berechneten artifiziellen N-Menge des Blutserums.

Versuch IV.

Das Blutserum war dasselbe wie in Versuch III.

Zu 20 cm^3 des Blutserums wurden 10 cm^3 der Alaninlösung und 50 cm^3 der Fällungsflüssigkeit zugesetzt. Das Filtrat war wasserklar und ungefärbt und MILLONS Reaktion darin negativ. Von demselben wurden 40 cm^3 , entsprechend 10 cm^3 des Blutserums und 5 cm^3 der Alaninlösung, zur Stickstoffbestimmung genommen.

Die gefundene N-Menge betrug 8,956 mg.

Berechnete Menge: $3,344 \text{ mg} + 5,600 \text{ mg} = 8,944 \text{ mg}$.

Die gefundene Menge ist 0,012 mg grösser als die berechnete. Diese Differenz beträgt 0,13 % der ganzen berechneten N-Menge, von der berechneten artifiziellen N-Menge des Blutserums 0,21 % und von der Rest-N-Menge desselben 0,35 %.

C. Vevsuche mit Leucin.

Zu diesen Versuchen verwendete ich ein Leucin, das ich von der chemischen Institution des Karolinischen Instituts zu Stockholm bekam, dessen Herkunft aber unbekannt ist. Von demselben wurden 0,131 mg abgewogen und die N-Menge dieser Portion nach KJELDAHL bestimmt. Die Titration geschah mit N 10 Flüssigkeiten.

Die gefundene Menge betrug 14,07 mg.

Berechnete Menge 14,00 mg.

Die Differenz zwischen gefundener und berechneter Menge, 0,07 mg, beträgt 0,50 % der letztgenannten.

In den folgenden Versuchen wurden die Titrationsen mit N 100 Säure und Lauge ausgeführt.

Versuch I.

Von dem Leucin machte ich eine Wasserlösung, die in 1 cm³ 0,980 mg N enthielt. Dieser Wert ist das Mittel von 2 Bestimmungen, von denen die eine 0,982 mg ergab, die andere 0,978 mg. Die Differenz zwischen beiden, 0,004 mg, beträgt von dem genannten Mittelwert 0,40 %.

Das Blutserum enthielt 2,998 mg Rest-N in 10 cm³. Doppelbestimmungen auf je 10 cm³ gaben bis in das dritte Dezimale gleich grosse Werte. Der Grenzwert der Titrationsmethodik beträgt 0,17 % der gefundenen Menge.

Zu 20 cm³ des Blutserums wurden 1 cm³ der Leucinlösung und 59 cm³ der Fällungsflüssigkeit zugesetzt. Vom Filtrate wurden 40 cm³, entsprechend 10 cm³ des Blutserums und 0,5 cm³ der Leucinlösung, zur Stickstoffbestimmung genommen.

Die gefundene N-Menge betrug 3,483 mg.

Berechnete Menge: 2,998 mg + 0,490 mg = 3,488 mg.

Die Differenz zwischen berechneter und gefundener Menge, 0,005 mg, fällt mit dem Grenzwert der Titrationsmethodik zusammen und beträgt 0,14 % der ganzen berechneten N-Menge und 1,02 % der berechneten artifiziiellen N-Menge des Blutserums.

Versuch II.

Das Blutserum war dasselbe wie in Versuch I.

Zu 20 cm³ des Blutserums wurden 2 cm³ der Leucinlösung

und 58 cm³ der Fällungsflüssigkeit zugesetzt. Vom Filtrate wurden 40 cm³, entsprechend 10 cm³ des Blutserums und 1 cm³ der Leucinlösung, zur Stickstoffbestimmung genommen.

Die gefundene N-Menge betrug 3,987 mg.

Berechnete Menge: 2,998 mg + 0,980 mg = 3,978 mg.

Die gefundene Menge ist 0,009 mg grösser als die berechnete. Diese Differenz beträgt 0,22 % der ganzen berechneten N-Menge und 0,91 % der berechneten artifiziellen N-Menge des Blutserums.

Versuch III.

Zu diesem Versuche verwendete ich eine Leucinlösung, die in 1 cm³ 0,915 mg N enthält. Dieser Wert ist das Mittel von 2 Bestimmungen, von denen die eine 0,912 mg ergab, die andere 0,919 mg. Die Differenz zwischen beiden, 0,007 mg, beträgt von dem Mittel aus beiden 0,76 %.

Das Blutserum enthielt 5,043 mg Rest-N in 10 cm³. Dieser Wert ist das Mittel von 2 Bestimmungen, jede auf 10 cm³; die eine gab 5,040 mg, die andere 5,047 mg. Die Differenz zwischen ihnen, 0,007 mg, beträgt 0,13 % des genannten Mittels.

Zu 20 cm³ des Blutserums wurden 4 cm³ der Leucinlösung und 56 cm³ der Fällungsflüssigkeit zugesetzt. Vom Filtrate wurden 40 cm³, entsprechend 10 cm³ des Blutserums und 2 cm³ der Leucinlösung, zur Stickstoffbestimmung genommen.

Die gefundene N-Menge betrug 6,874 mg.

Berechnete Menge: 5,043 mg + 1,830 mg = 6,873 mg.

Die gefundene Menge ist ein wenig grösser als die berechnete. Die Differenz ist aber kleiner als der Grenzwert der Titrationsmethodik, der 0,07 % der ganzen berechneten N-Menge ausmacht und 0,27 % der berechneten artifiziellen N-Menge des Blutserums.

Versuch IV.

Das Blutserum und die Leucinlösung waren dieselben wie in Versuch III.

Zu 20 cm³ des Blutserums wurden 10 cm³ der Leucinlösung und 50 cm³ der Fällungsflüssigkeit zugesetzt. Das Filtrat war wasserklar und MILLON'S Reaktion darin negativ. Von demselben wurden 40 cm³, entsprechend 10 cm³ des Blutserums

und 5 cm³ der Leucinlösung, zur Stickstoffbestimmung genommen.

Die gefundene N-Menge betrug 9,606 mg.

Berechnete Menge: 5,043 mg + 4,575 mg = 9,618 mg.

Die gefundene Menge ist 0,012 mg kleiner als die berechnete. Diese Differenz beträgt 0,12 % der ganzen berechneten Menge und 0,26 % der berechneten artifiziellen N-Menge des Blutserums.

D. Versuche mit Tyrosin.

Das Tyrosin erhielt ich von der chemischen Institution des Karolinischen Instituts in Stockholm; dessen Herkunft aber ist unbekannt. Von demselben wurden 0,181 mg abgewogen und die N-Menge dieser Portion nach KJELDAHL ermittelt. Die Titration geschah mit N/10 Säure und Lauge.

Die gefundene N-Menge betrug 14,02 mg.

Berechnete Menge 14,00 mg.

Die gefundene ist 0,02 mg grösser als die berechnete. Die Differenz ist doch bedeutend kleiner als der Grenzwert der Titrationsmethodik, 0,056 mg, der 0,40 % der berechneten N-Menge beträgt.

Von diesem Tyrosin wurde eine Wasserlösung gemacht, die in 1 cm³ 0,772 mg N enthielt. Dieser Wert ist ein Mittel von 2 Bestimmungen — mit N/100 Titrierflüssigkeiten ausgeführt — von denen die eine 0,770 mg gab, die andere 0,775 mg. Die Differenz zwischen beiden, 0,005 mg, beträgt von dem genannten Mittel 0,64 %. In den folgenden Versuchen wurden die Titrationsen mit N/100 Säure und Lauge ausgeführt.

Versuch I.

Das Blutserum enthielt 5,460 mg Rest-N in 10 cm³. Dieser Wert ist das Mittel von 2 Bestimmungen, von denen die eine 5,463 mg gab, die andere 5,457 mg. Die Differenz zwischen beiden, 0,006 mg, beträgt von dem genannten Mittelwert 0,10 %.

Zu 20 cm³ des Blutserums wurden 1 cm³ der Tyrosinlösung und 59 cm³ der Fällungsflüssigkeit zugesetzt. Vom Filtrate wurden 40 cm³, entsprechend 10 cm³ des Blutserums und 0,5

cm³ der Tyrosinlösung, zur Stickstoffbestimmung genommen.

Die gefundene N-Menge betrug 5,845 mg.

Berechnete N-Menge: 5,460 mg + 0,386 mg = 5,846 mg.

Die gefundene Menge ist ein wenig kleiner als die berechnete. Die Differenz ist aber bedeutend kleiner als der Grenzwert der Titrationsmethodik, der 0,08 % der ganzen berechneten N-Menge beträgt und 1,32 % der berechneten artifiziellen N-Menge des Blutserums.

Versuch II.

Das Blutserum war dasselbe wie in Versuch I.

Zu 20 cm³ des Blutserums wurden 2 cm³ der Tyrosinlösung und 58 cm³ der Fällungsflüssigkeit zugesetzt. Vom Filtrate wurden 40 cm³, entsprechend 10 cm³ des Blutserums und 1 cm³ der Tyrosinlösung, zur Stickstoffbestimmung genommen.

Die gefundene N-Menge betrug 6,225 mg.

Berechnete N-Menge: 5,460 mg + 0,772 mg = 6,232 mg.

Die gefundene Menge ist 0,007 mg kleiner als die berechnete. Die Differenz beträgt 0,11 % der ganzen berechneten Menge und 0,90 % der berechneten artifiziellen N-Menge des Blutserums.

Versuch III.

Das Blutserum war dasselbe wie in Versuch II.

Zu 20 cm³ des Blutserums wurden 4 cm³ der Tyrosinlösung und 56 cm³ der Fällungsflüssigkeit zugesetzt. Vom Filtrate wurden 40 cm³, entsprechend 10 cm³ des Blutserums und 2 cm³ der Tyrosinlösung, zur Stickstoffbestimmung genommen.

Die gefundene N-Menge betrug 7,014 mg.

Berechnete N-Menge: 5,460 mg + 1,544 mg = 7,004 mg.

Die gefundene Menge ist 0,010 mg grösser als die berechnete. Diese Differenz beträgt 0,14 % der ganzen berechneten N-Menge und 0,64 % der berechneten artifiziellen N-Menge des Blutserums.

Versuch IV.

Das Blutserum enthielt 3,017 mg Rest-N in 10 cm³. Der Wert ist das Resultat von 2 Bestimmungen, die bis in das

dritte Dezimale gleich grosse Werte gaben. Der Grenzwert der Titrationsmethodik beträgt 0,16 % desselben.

Zu 20 cm³ des Blutserums wurden 10 cm³ der Tyrosinlösung und 50 cm³ der Fällungsflüssigkeit zugesetzt. Vom Filtrate, das wasserklar war und keine MILLONsche Reaktion gab, wurden 40 cm³, entsprechend 10 cm³ des Blutserums und 5 cm³ der Tyrosinlösung, zur Stickstoffbestimmung genommen.

Die gefundene N-Menge betrug 6,874 mg.

Berechnete N-Menge: 3,017 mg + 3,860 mg = 6,877 mg.

Die Differenz zwischen berechneter und gefundener Menge, 0,003 mg ist kleiner als der Grenzwert der Titrationsmethodik, der 0,07 % der ganzen berechneten N-Menge beträgt und 0,13 % der berechneten artifiziellen N-Menge des Blutserums.

In den obenstehenden Versuchen mit Monoaminosäuren habe ich zu Blutseris verschiedener Rest-N-Konzentration steigende Mengen der verschiedenen Säuren zugesetzt und diese nach Enteiweissung der Blutsera mit der HCL-sauren Quecksilberchloridlösung in den Filtraten als Stickstoff immer quantitativ wiedergefunden. Zwar bestanden in allen Versuchen geringe Differenzen in der einen oder anderen Richtung zwischen berechneter und gefundener Menge; sie waren aber sehr gering und erreichten nie die Höhe von 0,30 % der berechneten Menge. In 7 dieser Versuche waren die Differenzen kleiner als der Grenzwert der Titrationsmethodik, und dieser betrug dann 0,06 %—0,09 % der berechneten Menge. In den übrigen Versuchen betrugen die Differenzen 0,11 %—0,22 % der berechneten Mengen.

Von den berechneten artifiziellen Stickstoffmengen der Blutsera machten die Differenzen einen erheblich grösseren Teil aus, wenn er auch nur in 4 Versuchen den Wert von 1 % überschritt. In den 7 Versuchen mit Differenzen kleiner als der Grenzwert der Titrationsmethodik betrug er zwischen 0,10 % und 1,32 %, in den übrigen Versuchen 0,21 % bis 1,22 %.

Die in den verschiedenen Blutserumproben nach Enteiweissung wiedergefundenen Mengen der fraglichen Stoffe waren sehr verschieden gross. In den Glykokollversuchen schwankten die Mengen zwischen 2,625 mg Glykokoll (= 0,490 mg N; Versuch I) und 46,607 mg (= 8,700 mg N; Versuch V). Da die Bestimmungen immer auf 40 cm³ Filtrat (= 10 cm³ Blutserum) gemacht sind, entsprechen die genannten Glykokollmengen einer

Konzentration dieses Stoffes in den betreffenden Blutproben von 26,25 mg bis 466,07 mg in 100 cm³.

In den Versuchen mit Alanin betrugen die wiedergefundenen Alaninmengen 3,560 mg (= 0,560 mg N; Versuch I) bis 35,600 mg (= 5,600 mg N; Versuch IV), was einer Alaninkonzentration der angewandten Blutproben von 35,60 mg bis 356,00 mg in 100 cm³ entspricht.

In den Versuchen mit Leucin betrugen die wiedergefundenen Leucinmengen 2,020 mg (= 0,490 mg N; Versuch I) bis 42,808 mg (+ 4,575 mg N; Versuch IV), was einer Leucinkonzentration der angewandten Blutsera von 20,20 mg bis 428,08 mg in 100 cm³ entspricht.

In den Tyrosinversuchen betrugen die wiedergefundenen Tyrosinmengen 4,990 mg (= 0,386 mg N; Versuch I) bis 49,904 mg (= 3,860 mg N; Versuch IV), was einer Tyrosinkonzentration der angewandten Blutsera von 49,90 mg bis 499,04 mg in 100 cm³ entspricht.

Der grösste Wert der Aminosäurekonzentration im Blute bei nephritischen Rest-N-retentionen, den ich in der Literatur habe finden können, rührt von NEUBERG und STRAUSS (l. c.) her. In einem Falle von chron. interstitieller Nephritis mit Urämie fanden sie in 100 cm³ Blutserum 500 mg Aminosäure-N. Dieses N stammte nach den Angaben der Verfasser doch nicht nur von Mono- und Diaminosäuren, sondern darin einbegriffen ist auch der Stickstoff aus höheren nicht koagulierbaren Molekülverbänden, wie eventuell Peptide. Dasselbe Blutserum enthielt 120 mg Glykokoll in 100 cm³. Diese Glykokollkonzentration des Blutserums ist viel geringer als die grösste in meinen Versuchen angewandte, die 466,07 mg in 100 cm³ betrug. Auch von den übrigen Aminosäuren waren die in meinen Versuchen angewandten grössten Konzentrationen bedeutend höher — Alanin 356,00 mg, Leucin 428,08 mg, Tyrosin 499,04 mg in 100 cm³. Der Wert von 500 mg Aminosäure-N in 100 cm³ ist den Konzentrationen der verschiedenen Aminosäuren in meinen Versuchen nicht vergleichbar, teils aus obengenannten Gründen, teils, weil man nicht weiss, wie viele verschiedene Aminosäuren daran beteiligt sind. Aber auch, wenn man annimmt, dass entgegen dem wirklichen Verhalten alles N von nur Aminosäuren herrühre, ist es kaum denkbar, dass nicht mehrere verschiedene Aminosäuren daran teilnehmen sollten, als dass die Konzentration jeder derselben so hohe Werte wie in mei-

nen Versuchen betragen müsste, um den Gesamtwert von 500 mg Aminosäure-N zu erreichen. Die einzige zugleich bestimmte Aminosäure, das Glykokoll, betrug nur 120 mg in 100 cm³.

In Woods Untersuchungen waren die Werte der Aminosäurefraktion viel geringer, höchstens 16,32 mg in 100 cm³ Blut — bei einem Totalrest-N-Gehalt von 138,10 mg in 100 cm³.

Wenn man sich zu Aminosäureanhäufungen im Blute nicht nephritischen Ursprungs hält, so ist ein Wert von NEUBERG und RICHTER (l. c.) mitgeteilt, der höchste mir bekannte in der Literatur. Sie fanden bei einem an akuter Leberatrophie Kranken 610 mg Aminosäuren (Leucin, Tyrosin und Lysin) in 100 cm³ Blut. Die in meinen Versuchen angewandten höchsten Konzentrationen der verschiedenen Aminosäuren (356,00 mg—499,04 mg in 100 cm³) erreichten freilich nicht diese Höhe; in Anbetracht dessen aber, dass die angegebene Menge (610 mg) von 3 verschiedenen Aminosäuren bedingt war, scheint es fast unmöglich, dass, wenigstens bei einigermaßen gleicher Beteiligung der 3 genannten Säuren an der Gesamtmenge, jede von diesen in einer so hohen Konzentration wie in meinen Versuchen zu finden wäre.

Aus dem oben Gesagten ziehe ich folgenden Schluss:

Wenn in einem Blutserum die von mir geprüften Monoaminosäuren, Glykokoll, Alanin, Leucin und Tyrosin vorhanden sind, findet man sie nach Enteiweissung mit der HCL-sauren Quecksilberchloridlösung im Filtrate quantitativ wieder, sowohl wenn die Konzentration dieser Stoffe im Blutserum geringere Werte beträgt, als auch wenn sie darin in so grosser Menge vorhanden sind, wie bei den höchsten bisher bekannten Aminosäureanhäufungen im Blute sowohl nephritischen, wie andersartigen Ursprungs.

II. versuche mit Diaminosäuren.

Von Diaminosäuren habe ich Lysin und Arginin geprüft, ebenso Histidin, das, ohne eine Diaminosäure zu sein, mit demselben zusammengeführt wird.

A. Versuche mit Lysin.

Zu diesen Versuchen verwendete ich ein Lysinpikrat, von Prof. Dr. K. A. H. MÖRNER aus Hämoglobin hergestellt. Dasselbe

wurde in Wasser gelöst und mit N-freier Salzsäure zerlegt. Danach wurde die freigemachte Pikrinsäure durch Schütteln mit Äther bis zur Farblosigkeit der Flüssigkeit entfernt. Dann wurde davon eine Lösung gemacht, die in 1 cm³ 0,518 mg N enthielt. Doppelbestimmungen — mit N/100 Säure und Lauge ausgeführt — gaben bis in das dritte Dezimale gleich grosse Werte. Der Grenzwert der Titrationsmethodik betrug 0,98 % der genannten Menge.

In den folgenden Versuchen sind die Titrationsen mit N/100 Flüssigkeiten ausgeführt.

Versuch I.

Das Blutserum enthielt 4,270 mg Rest-N in 10 cm³ Doppelbestimmungen gaben bis in das dritte Dezimale gleich grosse Werte.

Zu 20 cm³ des Blutserums wurden 2 cm⁵ der Lysinlösung und 58 cm³ der Fällungsflüssigkeit zugesetzt. Vom Filtrate wurden 40 cm³, entsprechend 10 cm³ des Blutserums und 1 cm³ der Lysinlösung, zur Stickstoffbestimmung genommen.

Die gefundene N-Menge betrug 4,792 mg.

Berechnete Menge: 4,270 mg + 0,518 mg = 4,788 mg.

Die Differenz zwischen gefundener und berechneter Menge, 0,004 mg ist kleiner als der Grenzwert der Titrationsmethodik, der 0,10 % der ganzen berechneten Menge beträgt und 0,98 % der berechneten artifiziiellen N-Menge des Blutserums.

Versuch II.

Das Blutserum und die Lysinlösung waren dieselben wie in Versuch I.

Zu 20 cm³ des Blutserums wurden 4 cm³ der Lysinlösung und 56 cm³ der Fällungsflüssigkeit zugesetzt. Vom Filtrate wurden 40 cm³, entsprechend 10 cm³ des Blutserums und 2 cm³ der Lysinlösung, zur Stickstoffbestimmung genommen.

Die gefundene N-Menge betrug 5,306 mg.

Berechnete Menge: 4,270 mg + 1,036 = 5,306 mg.

Der Grenzwert der Titrationsmethodik beträgt 0,09 % der ganzen berechneten N-Menge und 0,49 % der berechneten artifiziiellen N-Menge des Blutserums.

Versuch III.

Die zu diesem Versuche angewandte Lysinlösung enthielt 1,068 mg N in 1 cm³. Dieser Wert ist das Mittel von 2 Bestimmungen, von denen die eine 1,065 mg gab, die andere 1,071 mg. Die Differenz zwischen beiden, 0,006 mg, beträgt von dem genannten Mittel 0,56 %.

Das Blutserum enthielt 2,760 mg Rest-N in 10 cm³. Dieser Wert ist das Mittel von 2 Bestimmungen, von denen die eine 2,758 mg gab, die andere 2,762 mg. Die Differenz zwischen beiden, 0,004 mg, ist kleiner als der Grenzwert der Titrationsmethodik, der 0,18 % des genannten Mittels beträgt.

Zu 20 cm³ des Blutserums wurden 4 cm³ der Lysinlösung und 56 cm³ der Fällungsflüssigkeit zugesetzt. Vom Filtrate wurden 40 cm³, entsprechend 10 cm³ des Blutserums und 2 cm³ der Lysinlösung, zur Stickstoffbestimmung genommen.

Die gefundene N-Menge betrug 4,888 mg.

Berechnete Menge: 2,760 mg + 2,136 mg = 4,896 mg.

Die Differenz zwischen berechneter und gefundener Menge, 0,008 mg, beträgt 0,16 % der ganzen berechneten Menge und 0,37 % der berechneten artifiziellen N-Menge des Blutserums.

Versuch IV.

Das Blutserum und die Lysinlösung waren dieselben wie in Versuch III.

Zu 20 cm³ des Blutserums wurden 10 cm³ der Lysinlösung und 50 cm³ der Fällungsflüssigkeit zugesetzt. Das Filtrat war klar und die MILLONsche Reaktion darin negativ. Von demselben wurden 40 cm³, entsprechend 10 cm³ des Blutserums und 5 cm³ der Lysinlösung, zur Stickstoffbestimmung genommen.

Die gefundene N-Menge betrug 8,108 mg.

Berechnete Menge: 2,760 mg + 5,340 mg = 8,100 mg.

Die Differenz zwischen gefundener und berechneter Menge, 0,008 mg, beträgt von der ganzen berechneten Menge 0,09 % und von der Rest-N-Menge der Blutprobe 0,28 %.

B. Versuche mit Arginin.

Das Arginin stammte von der Firma SCHUCHARDT, Görlitz. Von demselben wurden 0,087 mg abgewogen und die N-Menge dieser Portion nach KJELDAHL ermittelt. Die Titration geschah mit N/10 Säure und Lauge.

Die gefundene Menge betrug 28,07 mg.

Berechnete Menge 28,00 mg.

Die gefundene Menge ist 0,07 mg grösser als die berechnete, und diese Differenz beträgt 0,25 % der berechneten Menge.

Von diesem Arginin wurde eine Wasserlösung gemacht, die in 1 cm³ 0,424 mg N enthielt. Dieser Wert ist das Mittel von 2 Bestimmungen — die Titrationsen wurden mit N/100 Säure und Lauge ausgeführt — von denen die eine 0,422 mg betrug, die andere 0,427 mg. Die Differenz zwischen beiden, 0,005 mg, beträgt von dem Mittel 1,17 %.

In den folgenden Versuchen wurden die Titrationsen mit N/100 Flüssigkeiten ausgeführt.

Versuch 1.

Das Blutserum enthielt 2,877 mg Rest-N in 10 cm³. Doppelbestimmungen auf je 10 cm³ gaben bis in das dritte Dezimale gleich grosse Werte.

Zu 20 cm³ des Blutserums wurden 2 cm³ der Argininlösung und 58 cm³ der Fällungsflüssigkeit zugesetzt. Vom Filtrate wurden 40 cm³, entsprechend 10 cm³ des Blutserums und 1 cm³ der Argininlösung, zur Stickstoffbestimmung genommen.

Die gefundene N-Menge betrug 3,304 mg.

Berechnete Menge: 2,877 mg + 0,424 mg = 3,301 mg.

Die Differenz zwischen gefundener und berechneter Menge, 0,003 mg, ist kleiner als der Grenzwert der Titrationsmethodik, der 0,15 % der ganzen berechneten Menge beträgt und 1,20 % der berechneten artifiziellen N-Menge des Blutserums.

Versuch II.

Das Blutserum und die Argininlösung waren dieselben wie in Versuch I.

Zu 20 cm³ des Blutserums wurden 4 cm³ der Argininlösung und 56 cm³ der Fällungsflüssigkeit zugesetzt. Vom Filtrate

wurden 40 cm³, entsprechend 10 cm³ des Blutserums und 2 cm³ der Argininlösung, zur Stickstoffbestimmung genommen.

Die gefundene N-Menge betrug 3,717 mg.

Berechnete Menge: 2,877 mg + 0,848 mg = 3,725 mg.

Die Differenz zwischen berechneter und gefundener Menge, 0,008 mg, beträgt von der ganzen berechneten Menge 0,21 % und von der berechneten artifiziellen N-Menge des Blutserums 0,94 %.

Versuch III.

Die zu diesem Versuche angewandte Argininlösung enthielt 1,615 mg N in 1 cm³. Dieser Wert ist das Mittel von 2 Bestimmungen, von denen die eine 1,612 mg gab, die andere 1,619 mg. Die Differenz zwischen beiden, 0,007 mg, beträgt von dem genannten Mittel 0,43 %.

Das Blutserum war dasselbe wie in Versuch II.

Zu 20 cm³ des Blutserums wurden 4 cm³ der Argininlösung und 56 cm³ der Fällungsflüssigkeit zugesetzt. Vom Filtrate wurden 40 cm³, entsprechend 10 cm³ des Blutserums und 2 cm³ der Argininlösung, zur Stickstoffbestimmung genommen.

Die gefundene Menge betrug 6,115 mg.

Berechnete Menge: 2,877 mg + 3,230 mg = 6,107 mg.

Die Differenz zwischen gefundener und berechneter Menge, 0,008 mg, beträgt 0,13 % der ganzen berechneten Menge und 0,27 % der Rest-N-Menge der Blutprobe.

Versuch IV.

Das Blutserum und die Argininlösung waren dieselben wie in Versuch III.

Zu 20 cm³ des Blutserums wurden 10 cm³ der Argininlösung und 50 cm³ der Fällungsflüssigkeit zugesetzt. Vom Filtrate, das vollkommen klar war und keine MILLONsche Reaktion gab, wurden 40 cm³, entsprechend 10 cm³ des Blutserums und 5 cm³ der Argininlösung, zur Stickstoffbestimmung genommen.

Die gefundene N-Menge betrug 10,936 mg.

Berechnete Menge: 2,877 mg + 8,075 mg = 10,952 mg.

Die Differenz zwischen berechneter und gefundener Menge, 0,016 mg, beträgt 0,14 % der ganzen berechneten N-Menge und 0,55 % der Rest-N-Menge der Blutprobe.

C. Versuche mit Histidin.

Das Histidin bezog ich von der Firma SCHUCHARDT, Görlitz. Von demselben wurden 0,155 gm abgewogen und der N-Gehalt dieser Portion nach KJELDAHL ermittelt. Die Titration geschah mit N/10 Flüssigkeiten.

Die gefundene Menge betrug 42,28 mg.

Berechnete Menge: 42,00 mg.

Die Differenz zwischen gefundener und berechneter Menge, 0,28 mg, beträgt 0,66 % der berechneten Menge.

Von diesem Histidin wurde eine Wasserlösung gemacht, die in 1 cm³ 0,810 mg N enthielt. Doppelbestimmungen mit N/100 Flüssigkeiten ausgeführt gaben bis in das dritte Dezimale gleich grosse Werte.

In den folgenden Versuchen wurden die Titrationsen mit N/100 Säure und Lauge ausgeführt.

Versuch I.

Das Blutserum enthielt 2,552 mg Rest-N in 10 cm³. Dieser Wert ist das Mittel von 2 Bestimmungen, von denen die eine 2,550 mg gab, die andere 2,555 mg.

Zu 20 cm³ des Blutserums wurden 2 cm³ der Histidinlösung und 58 cm³ der Fällungsflüssigkeit zugesetzt. Vom Filtrate wurden 40 cm³, entsprechend 10 cm³ des Blutserums und 1 cm³ der Histidinlösung, zur Stickstoffbestimmung genommen.

Die gefundene N-Menge betrug 3,362 mg

Berechnete Menge: 2,552 mg + 0,810 mg = 3,362 mg.

Der Grenzwert der Titrationsmethodik beträgt 0,15 % der ganzen berechneten N-Menge und 0,62 % der berechneten artifizierten N-Menge des Blutserums.

Versuch II.

Das Blutserum und die Histidinlösung waren dieselben wie in Versuch I.

Zu 20 cm³ des Blutserums wurden 4 cm³ der Histidinlösung und 56 cm³ der Fällungsflüssigkeit zugesetzt. Vom Filtrate wurden 40 cm³, entsprechend 10 cm³ des Blutserums und 2 cm³ der Histidinlösung, zur Stickstoffbestimmung genommen.

Die gefundene N-Menge betrug 4,163 mg.

Berechnete Menge: $2,552 \text{ mg} + 1,620 \text{ mg} = 4,172 \text{ mg}$.

Die Differenz zwischen berechneter und gefundener N-Menge, $0,009 \text{ mg}$, beträgt von der ganzen berechneten Menge $0,21 \%$ und von der berechneten artifiziellen N-Menge des Blutserums $0,55 \%$.

Versuch III.

Das Blutserum und die Histidinlösung waren dieselben wie in Versuch II.

Zu 20 cm^3 des Blutserums wurden 10 cm^3 der Histidinlösung und 50 cm^3 der Fällungsflüssigkeit zugesetzt. Das Filtrat war vollkommen klar und MILLONS Reaktion darin negativ. Davon wurden 40 cm^3 , entsprechend 10 cm^3 des Blutserums und 5 cm^3 der Histidinlösung, zur Stickstoffbestimmung genommen.

Die gefundene N-Menge betrug $6,588 \text{ mg}$.

Berechnete Menge: $2,552 \text{ mg} + 4,050 \text{ mg} = 6,602 \text{ mg}$.

Die Differenz zwischen berechneter und gefundener Menge, $0,014 \text{ mg}$, beträgt $0,21 \%$ der ganzen berechneten Menge und $0,54 \%$ der Rest-N-Menge der Blutprobe.

In den obenstehenden Versuchen mit Diaminosäuren habe ich zu Blutseris vom verschiedenem Rest-N-Gehalte steigende Mengen der untersuchten Säuren zugesetzt und diese nach Enteiweissung der Blutsera mit der HCL-sauren Quecksilberchloridlösung in den Filtraten immer quantitativ wiedergefunden. In 2 dieser Versuche waren die gefundenen Mengen bis in das dritte Dezimale ebenso grosse wie die berechneten, in den übrigen bestanden geringfügige Differenzen in der einen oder anderen Richtung zwischen berechneter und gefundener Menge. In 4 dieser Versuche — die 2 genannten darin eingerechnet — waren die Differenzen kleiner als der Grenzwert der Titrationsmethodik, und dieser betrug dann $0,09 \%$ — $0,15 \%$ der berechneten Menge. In den übrigen Fällen betrugen die Differenzen $0,09 \%$ — $0,21 \%$ der berechneten Mengen.

Von den berechneten artifiziellen N-Mengen der Blutserumproben, in einigen Fällen von den Rest-N-Mengen derselben, betrugen die Differenzen — in 4 Versuchen der Grenzwert der Titrationsmethodik — $0,27 \%$ bis $1,20 \%$.

Die Mengen der nach Enteiweissung der Blutproben in den Filtraten wiedergefundenen Diaminosäuren waren sehr ver-

schieden. In den Lysinversuchen schwankten sie zwischen 2,701 mg (= 0,518 mg N; Versuch I) und 27,844 mg (= 5,340 mg N; Versuch IV). Da die Bestimmungen auf 40 cm³ Filtrat (= 10 cm³ Blutserum) ausgeführt sind, entsprechen die genannten Lysinmengen einer Konzentration dieses Stoffes in den betreffenden Blutserumproben von 27.01 mg bis 278.44 mg in 100 cm³.

In den Versuchen mit Arginin betrugen die wiedergefundenen Argininmengen 1,317 mg (= 0,424 mg N; Versuch I) bis 25,090 mg (= 8,075 mg N; Versuch IV), was einer Argininkonzentration der angewandten Blutserumproben von 13,17 mg bis 250,90 mg in 100 cm³ entspricht.

In den Histidinversuchen schwankten die wiedergefundenen Histidinmengen zwischen 2,989 mg (= 0,810 mg N; Versuch I) und 14,946 mg (4,050 mg N; Versuch III), was einer Histidinkonzentration der angewandten Blutserumproben von 29,89 mg bis 149,46 mg in 100 cm³ entspricht.

Die in Versuchen mit Diaminosäuren angewandten höchsten Konzentrationen dieser Stoffe in den Blutserumproben sind kleiner als die entsprechenden Konzentrationen der Monoaminosäuren in meinen oben mitgeteilten Versuchen. Besonders gilt dies von dem Histidin, von dem die grösste Konzentration 149,46 mg in 100 cm³ betrug. Ich hielt es aber für unnötig, noch höhere Konzentrationen zu verwenden, denn wenn auch, wie ich oben schon hervorgehoben habe, die in der Literatur zu findenden Berichte über die Aminosäuren des normalen und des infolge von Nephritiden gesteigerten Rest-N sich auf einige meistens unvollständige Zahlenangaben beschränken, und ein fester Ausgangspunkt zu Würdigung der Beweiskraft meiner Versuche mir also fehlte, so schien es mir doch in Anbetracht der übrigen näher bekannten Rest-N-Fractionen fast unmöglich, dass auch bei den höchsten Rest-N-Retentionen nephritischen Ursprungs die Konzentration der einzelnen Aminosäuren höhere Werte erreichen könnte als die in meinen Versuchen mit Diaminosäuren verwendeten, die Versuche mit Histidin darin einbegriffen.

Die einzige mir aus der Literatur bekannte Mengenangabe einer einzelnen Aminosäure bei nephritischer Rest-N-Retention — der oben erwähnte Fall von NEUBERG und STRAUSS mit 120 mg Glykokoll in 100 cm³ Blutserum — wird von der genannten Histidinkonzentration mit 24 % überschritten. Der bei dem-

selben Falle gefundene Wert der ganzen Aminosäure-N-Fraktion — 500 mg in 100 cm³ — ist aus Gründen, die ich bei der Besprechung der Monoaminosäureversuche hervorgehoben habe, auch nicht mit den von mir angewandten Konzentrationen der Diaminosäuren vergleichbar. Ich muss aber auch betreffs dieser letzteren wie vorher bei den Monoaminoversuchen behaupten, dass, auch wenn der von NEUBERG und STRAUSS gefundene Wert des Aminosäure-N nur von Aminosäuren und nicht auch von höheren nicht koagulierbaren Molekülverbänden bedingt wäre, es höchst unwahrscheinlich ist, dass nur so wenige verschiedene Aminosäuren daran beteiligt wären, dass die Konzentration jeder derselben so hohe Werte wie in meinen Diaminosäureversuchen — die Versuche mit Histidin darin einbegriffen — betragen müsste, um die genannte Gesamtmenge des Aminosäure-N zu erreichen.

Der höchste von WOODS bei seinen oben referierten Untersuchungen über die Aminosäurefraktion des normalen und des nephritisch gesteigerten Blut-Rest-N beobachtete Wert der ersteren betrug 16.32 mg in 100 cm³, eine Menge, die von der grössten von mir verwendeten Histidinkonzentration 9-mal überschritten wird, geschweige denn die höchsten angewandten Konzentrationen von Lysin und Arginin.

Von den drei bei meinen Diaminosäureversuchen geprüften Säuren ist meines Wissens keine im normalen Menschenblute nachgewiesen und im pathologischen nur eine, das Lysin. Es geschah dies unter anderen in dem oben besprochenen Falle von akuter Leberatrophie, wo es NEUBERG und RICHTER gelang, 610 mg Aminosäuren (Leucin, Tyrosin, und Lysin) in 100 cm³ Blut nachzuweisen. Über die Beteiligung jeder der 3 Säuren an dieser Gesamtmenge fehlt jede Angabe; wenn sie aber einigermaßen gleichmässig gewesen ist, kann die Menge des Lysins die in meinen Versuchen verwendete höchste Konzentration von 278,44 mg in 100 cm³ kaum überschritten haben.

Ich ziehe aus dem oben Gesagten folgende Schlüsse:

Wenn in einem Blutserum die von mir geprüften Diaminosäuren, Lysin Arginin und Histidin vorhanden sind, findet man sie nach Enteiweissung mit der HCL-sauren Quecksilberchloridlösung im Filtrate quantitativ wieder, sowohl wenn die Konzentration dieser Stoffe geringere Werte beträgt, als auch wenn sie darin in so grosser Menge vorhanden sind wie es bei den höchsten bisher bekannten Aminosäureanhäufungen im

Blute nephritischen Ursprungs denkbar ist. Das Lysin findet man auch dann im Filtrate quantitativ wieder, wenn das Blut davon 278.44 mg in 100 cm³ enthält, eine Konzentration dieses Stoffes, die auch bei der grössten mir bekannten Aminosäureanhäufung im Blute bei Leberkrankheiten — 610 mg in 100 cm³ — kaum überschritten sein kann.

In Anbetracht der gleichen allgemeinen Reaktionsverhältnisse der verschiedenen Aminosäuren einer und derselben Gruppe schliesse ich weiter — und das gilt sowohl die Mono-, wie die Diaminosäuren — dass auch die von mir nicht geprüften Säuren der beiden Gruppen der HCL-sauren Quecksilberchloridlösung als Fällungsmittel gegenüber sich ähnlich verhalten wie die von mir geprüften.

Von einer etwaigen Fraktionen des Blutrest-N, die Molekularverbände umfasst, die zwischen den einfachen Aminosäuren einerseits und den eiweissartigen Substanzen (Peptone und Albumosen) anderseits gelegen sind, weiss man beinahe nichts, wenigstens nichts von der näheren Zusammensetzung einer solchen. Mit grosser Wahrscheinlichkeit enthält die von Woods als Residual-N bezeichnete Fraktion Substanzen dieser Art. Ebenso sind derartige Stoffe in dem von HOLWEG bestimmten nicht tanninfällbaren Teil des Blutrest-N vielleicht zu finden. Untersuchungen über die Zusammensetzung der genannten Fraktionen fehlen aber vollständig.

Da ich das Verhalten des von mir angewandten Enteiweissungsmittels Substanzen dieser Art gegenüber untersuchen wollte, konnte ich nicht wie in meinen bisherigen Versuchen Stoffe genau gekannter Art verwenden, sondern war dazu genötigt, ein Gemisch näher nicht bekannter Substanzen, die innerhalb der obengenannten Grenzen zurückzuführen waren, zu benutzen. Ein solches Gemisch erhielt ich durch Zerlegung von Eiweiss und als Ausgangsmaterial wählte ich das Blutfibrin.

Dieses Fibrin wurde während 3 Tage durch Pancreatin im Brutschrank digeriert. Das gewonnene Digerat wurde dann während 5 Tage durch einen Collodiumschlauch dialysiert. Das erhaltene Dialysat stellte eine schwach gelbe, stark opake Flüssigkeit dar. Weder durch Sättigung mit Ammoniumsulfat,

noch durch Pikrinsäure oder Phosphorwolframsäure gelang es, eine Fällung in demselben hervorzurufen. Es gab aber eine starke, schön rote Biuretreaktion.

Das Dialysat enthält also ein Gemisch von eben den Substanzen, die innerhalb der oben angegebenen Grenzen gelegen sind. Einerseits tut die Unfällbarkeit desselben durch Ammoniumsulfat bis zur Sättigung oder durch Pikrinsäure und Phosphorwolframsäure dar, dass keine eiweissartigen Substanzen wie Albumosen und Peptone darin enthalten sind; andererseits zeigt die positive Biuretreaktion, dass wenigstens nicht all der zu findende Stickstoff bis zu einfachen Aminosäuren zerlegt ist, wenn auch solche darin mit grösster Wahrscheinlichkeit vorkommen. Das Dialysat enthält mit anderen Worten solche Molekülverbände, die man Peptide nennt, wenn auch die Anzahl derselben und deren Grösse unbekannt sind.

In 2 Proben des Dialysats, jede auf 1 cm³, wurde der Stickstoffgehalt nach KJELDAHL bestimmt. Die Titrationen wurden mit N 100 Säure und Lauge ausgeführt.

In der einen Probe betrug die N-Menge 4,688 mg.

In der anderen Probe betrug die N-Menge 4,697 mg.

Die Differenz zwischen den beiden Werten, 0,009 mg, betrug 0,19 % des Mittelwertes, 4,692 mg.

Nach der von SÖRENSEN angegebenen Methode wurde der formoltitrierbare Stickstoff bestimmt. Die Titration geschah mit N 10 Säure und Lauge.

Er betrug in 2 cm³ Dialysat 4,268 mg.

Nach dieser Bestimmung macht also der formoltitrierbare N beinahe die Hälfte des Total-N aus. Wieviel davon aus einfachen Aminosäuren stammt und wieviel aus höheren Molekülverbänden, lässt sich aber nicht bestimmen.

Mit diesem Dialysat wurden dann Versuche wie mit den Aminosäuren und mit den übrigen Stoffen ausgeführt.

Zu den Titrationen wurden in den folgenden Versuchen N 100 Flüssigkeiten verwendet.

Versuch I.

Das Blutserum enthielt 3,821 mg Rest-N in 10 cm³. Der Wert ist das Mittel von 2 Bestimmungen, von denen die eine 3,819 mg gab, die andere 3,823 mg. Die Differenz zwischen beiden, 0,004 mg, ist kleiner als der Grenzwert der Titrationsmethodik, der 0,13 % des genannten Mittels beträgt.

Zu 20 cm³ des Blutserums wurden 1 cm³ des Dialysats und 59 cm³ der Fällungsflüssigkeit zugesetzt. Vom Filtrate wurden 40 cm³, entsprechend 10 cm³ des Blutserums und 0,5 cm³ des Dialysats, zur Stickstoffbestimmung genommen.

Die gefundene N-Menge betrug 6,164 mg.

Berechnete menge: 3,821 mg + 2,346 mg = 6,167 mg.

Die Differenz zwischen berechneter und gefundener Menge, 0,003 mg, ist kleiner als der Grenzwert der Titrationsmethodik, der 0,08 % der ganzen berechneten Menge beträgt und 0,21 % der berechneten artifiziiellen N-Menge des Blutserums.

Versuch II.

Das Blutserum war dasselbe wie in Versuch I.

Zu 20 cm³ des Blutserums wurden 2 cm³ des Dialysats und 58 cm³ der Fällungsflüssigkeit zugesetzt. Vom Filtrate wurden 40 cm³, entsprechend 10 cm³ des Blutserums und 1 cm³ des Dialysats, zur Stickstoffbestimmung genommen.

Die gefundene N-Menge betrug 8,505 mg.

Berechnete Menge: 3,821 mg + 4,692 mg = 8,513 mg.

Die Differenz zwischen berechneter und gefundener Menge, 0,008 mg, beträgt 0,09 % der berechneten Menge und 0,20 % der Rest-N-Menge der Blutserumprobe.

Versuch III.

Das Blutserum enthielt 2,802 mg Rest-N in 10 cm³. Doppelbestimmungen gaben bis auf das dritte Dezimal gleich grosse Werte. Der Grenzwert der Titrationsmethodik beträgt 0,18 % der gefundenen Menge.

Zu 20 cm³ des Blutserums wurden 4 cm³ des Dialysats und 56 cm³ der Fällungsflüssigkeit zugesetzt. Vom Filtrate wurden 40 cm³, entsprechend 10 cm³ des Blutserums und 2 cm³ des Dialysats, zur Stickstoffbestimmung genommen.

Die gefundene N-Menge betrug 12,195 mg.

Berechnete Menge: 2,802 mg + 9,384 mg = 12,186 mg.

Die Differenz zwischen gefundener und berechneter Menge, 0,009 mg, beträgt 0,07 % der ganzen berechneten Menge und 0,32 % der Rest-N-Menge der Blutserumprobe.

Versuch IV.

Das Blutserum war dasselbe wie in Versuch I.

Zu 20 cm³ des Blutserums wurden 10 cm³ des Dialysats und 50 cm³ der Fällungsflüssigkeit zugesetzt. Das Filtrat war vollkommen klar und MILLONS Reaktion darin negativ. Von demselben wurden 40 cm³, entsprechend 10 cm³ des Blutserums und 5 cm³ des Dialysats, zur Stickstoffbestimmung genommen.

Die gefundene N-Menge betrug 26,251 mg.

Berechnete Menge: 2,802 mg + 23,460 mg = 26,262 mg.

Die Differenz zwischen berechneter und gefundener Menge, 0,011 mg, beträgt 0,04 % der ganzen berechneten Menge und 0,39 % der Rest N-Menge der Blutserumprobe.

In den obenstehenden Versuchen habe ich zu 2 Blutseris verschiedener Rest-N-Konzentration steigende Mengen des Dialysats zugesetzt und dasselbe nach Enteiweissung mit der HCL-sauren Quecksilberchloridlösung in den Filtraten immer quantitativ wiedergefunden. Zwar bestanden in allen Versuchen geringe Differenzen in der einen oder anderen Richtung zwischen berechneter und gefundener Menge; sie waren aber sehr gering und erreichten nie die Höhe von 0,10 % der berechneten Menge. In einem der Versuche war die Differenz kleiner als der Grenzwert der Titrationsmethodik und dieser betrug dann 0,08 % der berechneten Menge. In den übrigen Versuchen betrugen die Differenzen 0,04 % bis 0,09 % der berechneten Mengen.

Von den Rest-N-Mengen der Blutserumproben — von der artifiziiellen N-Menge in einem Versuche — machten die Differenzen — in einem Versuche der Grenzwert der Titrationsmethodik — 0,20 % bis 0,39 % aus.

Die bei den verschiedenen Versuchen nach Enteiweissung wiedergefundenen Dialysat N-Mengen schwankten zwischen 2,346 mg in Versuch I und 23,460 mg in Versuch IV. Da die Bestimmungen immer auf 40 cm³ Filtrat (= 10 cm³ Blutserum) ausgeführt wurden, entsprechen die genannten Dialysat N-Mengen einer Konzentration dieses Stoffes in den betreffenden Blutserumproben von 23,46 mg bis 234,60 mg in 100 cm³.

Aus Gründen, die ich oben hervorgehoben habe, stammt der in dem Dialysat enthaltene Stickstoff teilweise von Spaltungsprodukten des Fibrins, die zwischen Peptonen einerseits und

einfachen Aminosäuren andererseits gelegen sind, teilweise von etwa vorhandenen einfachen Aminosäuren. Wieviel Stickstoff aber von jeder dieser Gruppen herrührt, lässt sich nicht genau sondern nur approximativ berechnen. Nach den oben mitgeteilten Bestimmungen betrug der formoltitrierbare N beinahe die Hälfte vom Total-N. Wenn man einerseits davon absieht, dass ein Teil des formoltitrierbaren N mit grösster Wahrscheinlichkeit aus höheren Molekülverbänden stammt, andererseits davon, dass ein kleiner und gar zu vernachlässigender Teil des nicht formoltitrierbaren N von einfachen Aminosäuren herrühren kann, so folgt daraus, dass wenigstens die Hälfte des Total-N von höheren Molekülverbänden als Aminosäuren bedingt ist. In Versuch IV₁ sollte also der aus solchen höheren Molekülverbänden stammende N ungefähr 115 mg in 100 cm³ Blutserum betragen.

In der Literatur fehlen Angaben über das Vorkommen derartiger Substanzen im Blute von Normalen und an Nephritis Kranken fast vollständig. Aller Wahrscheinlichkeit nach enthält die von Woods als Residual-N bezeichnete Fraktion des Rest-N Stickstoff Substanzen dieser Art, wenn auch nichts näheres darüber bekannt ist. Wenn man die von Woods gefundenen Werte der genannten Fraktion näher betrachtet, so findet man, dass in Fällen mit normalen Totalrest-N — unter 40 mg in 100 cm³ — die Mengen derselben 3,14 mg bis 6,67 mg in 100 cm³ betrugen. Mit steigendem Totalrest-N nahm die Menge derselben zu, wenn auch nicht immer dem ersteren proportional, erreichte aber niemals höhere Werte als 31,56 mg in 100 cm³. Das von Woods in dieser Hinsicht untersuchte Material umfasste Fälle, deren Rest-N-Gehalt zwischen 23,81 mg und 138,10 mg in 100 cm³ Blut schwankte.

Wenn ich nach der oben gemachten Erörterung davon ausgehe, dass ungefähr die Hälfte des zu meinen Versuchen verwendeten Dialysat-N von höheren Molekülverbänden als Aminosäuren stammt, so beträgt also die Konzentration desselben in dem zu Versuch IV verwendeten Blutserum circa 115 mg in 100 cm³. Das ist eine Konzentration, die 3,6-Mal so gross ist wie die grösste von Woods beobachtete Konzentration des Residual-N. Dabei ist aber zu bemerken, dass die von Woods untersuchten Fälle relativ mässige Steigerungen des Totalrest-N zeigten — höchstens 138,10 mg in 100 cm³ Blut — und dass er noch höhere Werte des Residual-N mit grosser Wahrchein-

lichkeit hätte finden können in Fällen mit noch grösserem Totalrest-N. In der bisher zugänglichen Literatur sind aber Woods Untersuchungen die einzigen mir bekannten, die heranzuziehen sind, wenn ich Schlüsse aus meinen eigenen Versuchen ziehen will.

Unsere vollkommene Unwissenheit über die nähere Zusammensetzung der Rest-N-Fraktion, um die es sich hier handelt, führt dazu, dass eine jede Wahl von Muttersubstanz zur Herstellung der Eiweisszerteilungsprodukte, die in Anbetracht ihrer Grösse innerhalb der Grenzen der genannten Fraktion zurückzuführen sind, vollkommen willkürlich werden muss, und gegen jede Muttersubstanz als Ausgangsmaterial kann derselbe Einspruch erhoben werden. Wenn auch Eiweisszerteilungsprodukte derselben Grösse aber aus verschiedenen Muttersubstanzen stammend ihrer näheren Zusammensetzung nach verschiedenartig sind, so rechtfertigen doch die ihnen gemeinsamen allgemeinen Reaktionsverhältnisse die Behauptung, dass Spaltungsprodukte derselben Grösse wie die der von mir angewandten aber aus anderen Muttersubstanzen hergestellten, sich dem in meinen Versuchen verwendeten Enteiweissungsmittel gegenüber in derselben Weise verhalten wie die von mir untersuchten.

Auf Grund des oben Gesagten ziehe ich folgenden Schluss:

Wenn ein Blutserum Eiweisspaltungsprodukte enthält, die zwischen einfachen Aminosäuren einerseits und Peptonen andererseits gelegen sind, so findet man sie nach Enteiweissung des Blutserums mit der HCL-sauren Quecksilberchloridlösung im Filtrate quantitativ wieder, sowohl wenn die Menge derselben im Blutserum mässige Werte beträgt, als auch wenn deren Konzentration circa 115 mg N in 100 cm³ entspricht, eine N-Konzentration, die 3,6-Mal so gross ist wie die höchste von Woods für dem Residual-N bei nephritischen Rest-N-Retentionen jemals beobachtete.

Meine bisher mitgeteilten Untersuchungen haben dargetan, dass sowohl die einfachen Eiweisspaltungsprodukte wie die mehr zusammengesetzten, die doch nicht eiweissartiger Natur sind (Albumosen und Peptone), wenn sie in einem Blutserum vorhanden sind, bei dessen Enteiweissung nach der von mir verwendeten Methode in der Fällung nicht zurückgehalten werden, sondern ins Filtrat übergehen, auch wenn sie im Blut-

serum in so grosser Menge vorkommen wie sie im Blutserum von Nephritikern jemals nachgewiesen worden sind. Betreffs des Verhaltens der höheren Eiweisspaltungsprodukte — ich denke dabei besonders an Peptonen und Albumosen — zum Eiweissfällungsmittel, mache ich wider auf die im Anfang dieses Kapitel mitgeteilten Versuche aufmerksam, aus denen hervorging, dass die nach Enteiweissung in 40 cm³ Filtrat (die grösste von mir zur Bestimmung angewandte Menge) möglicherweise zu findende und positive MILLONsche Reaktion gebende Eiweissmenge niemals grösser als 0,230 mg sein kann, und dass die entsprechende Stickstoffmenge, 0,036 mg, von der kleinsten Rest-N-Menge, die ich jemals in 40 cm³ Filtrat gefunden habe und die 2,2 mg betrug, nur 1,63 % ausmacht, während der entsprechende prozentuale Wert bei steigendem Rest-N schnell abnimmt, um bei pathologischen Erhöhungen desselben jede praktische Bedeutung zu verlieren.

Die Ursachen dieses Resultats meiner Versuche können angesichts der Albumosen und Peptone zweierlei Art sein: erstens, dass vorhandene Albumosen und Peptone bei der Enteiweissung in der Fällung quantitativ zurückgehalten werden oder nur in sehr geringfügiger Menge ins Filtrat übergegangen sind; zweitens, dass die genannten Stoffe nicht oder nur in sehr kleiner Menge in den untersuchten Blutseris vorhanden gewesen sind. Eine dritte Möglichkeit, die wohl ganz von der Hand zu weisen ist, wäre, dass sowohl Peptone wie Albumose ins Filtrat übergegangen sind, die MILLONsche Reaktion aber nicht gegeben haben.¹⁾ Es fehlen aber zu jeder Beurteilung der Verhältnisse die notwendigen Kenntnisse über das Vorkommen der fraglichen Substanzen und deren näheren Art im normalen Blute und im Blute von Nephritikern. Es wäre darum notwendig, wollte ich zu einer Auffassung über das Verhalten des von mir angewandten Eiweissfällungsmittels zu diesen Stoffen gelangen, dieselben einer ähnlichen Prüfung wie die Aminosäuren und die anderen Rest-N-Fractionen zu unterwerfen.

Dabei schien es mir überflüssig jede der verschiedenen trennbaren Albumose- und Peptonfraktionen gesondert der Prüfung

¹⁾ Nach HAMMARSTEN (Physiol. Chemie, V Aufl.) geben die Albumosen und Peptone im älteren Sinne sämtliche Farbenreaktionen des Eiweisses. Nur das bei Trypsinverdauung entstandene Antipepton gibt die nicht MILLONsche Reaktion. Ob diese Eigenschaften für alle Albumosen und Peptone ohne Ausnahme gelten oder ob sie nur den meisten zukommen, wird nicht angegeben.

zu unterziehen, und ich habe betreffs der Albumosen nur die größere Scheidung durch Fällung mit Ammoniumsulfat vorgenommen, während die im Untersuchungsmaterial vorhandenen Peptone zusammen geprüft wurden.

Als Ausgangsmaterial zur Herstellung der fraglichen Stoffe verwendete ich das käufliche Wittepepton. Von demselben wurde eine gesättigte Lösung in destilliertem Wasser bereitet. Diese war nach Filtrierung wasserklar, von braungelber Farbe und alkalischer Reaktion. Eine entnommene Probe gerann nach Ansäuerung mit Essigsäure nicht, auch nicht nach Zusatz von Kochsalz in Substanz. Bei Neutralisation der Lösung entstand eine dicke Trübung derselben. Die nach nochmaliger Filtrierung wasserklare Lösung wurde mit Ammoniumsulfat in Substanz halb gesättigt. Die entstandene Fällung wurde abfiltriert, mit halb gesättigter Ammoniumsulfatlösung gewaschen und restlos in destilliertem Wasser gelöst (Fraktion I).

Das Filtrat wurde mit Ammoniumsulfat in Substanz gesättigt, die entstandene Fällung mit gesättigter Ammoniumsulfatlösung gewaschen und dann in destilliertem Wasser restlos gelöst (Fraktion II).

Das wasserklare fast farblose mit Ammoniumsulfat gesättigte Filtrat nenne ich Fraktion III.

Um das Ammoniumsulfat möglichst genau zu entfernen, wurden alle drei Fraktionen während 4 Tage durch Pergamentpapier dialysiert.

Die Fraktion I stellte nach dem Dialysieren eine wasserklare, harngelbe Flüssigkeit dar, die eine starke rotviolette Biuretprobe gab. In 2 Proben, jede auf 1 cm³, wurde der Stickstoffgehalt nach KJELDAHL bestimmt. Die Titrationen wurden mit N/100 Säure und Lauge ausgeführt.

In der einen Probe betrug die N-Menge 1,957 mg.

In der anderen Probe betrug die N-Menge 1,964 mg.

Die Differenz zwischen den beiden Werten, 0,007 mg, beträgt von dem Mittelwert 1,960 mg, 0,35 %.

Der Ammoniak-N-Gehalt wurde nach FOLIN bestimmt. Die Titrationen wurden mit N/100 Säure und Lauge ausgeführt. Er betrug 0,561 mg in 25 cm³. Dieser Wert ist das Mittel von 2 Bestimmungen, jede auf 25 cm³, von denen die eine 0,560 mg betrug, die andere 0,562 mg. Die Differenz zwischen beiden ist kleiner als der Grenzwert der Titrationsmethodik,

der von dem Mittel aus beiden 0,90 % beträgt. Von dem Total-N-Gehalt der Flüssigkeit macht der Ammoniak-N-Gehalt 1,14 % aus.

Die Fraktion II war wasserklar, schwach gelb gefärbt und gab eine starke rotviolette Biuretprobe. In 2 Proben, jede auf 1 cm³, wurde der Stickstoffgehalt nach KJELADHL bestimmt. Die Titrationsflüssigkeiten waren N/100 Säure und Lauge. Beide Bestimmungen gaben bis in das dritte Dezimale denselben Wert, 0,770 mg. Der Grenzwert der Titrationsmethodik beträgt 0,66 % von diesem.

Der Ammoniak-N-Gehalt betrug in 25 cm³ 0,424 mg. Dieser Wert ist das Mittel von 2 Bestimmungen — Titration mit N/100 Flüssigkeiten —, jede auf 25 cm³, von denen die eine 0,422 mg gab, die andere 0,427 mg. Der Grenzwert der Titrationsmethodik beträgt 1,20 % des Mittels. Von dem Total-N-Gehalt der Flüssigkeit macht der Ammoniak-N-Gehalt 2,20 % aus.

Die Fraktion III stellte eine wasserklare, beinahe farblose Flüssigkeit dar, die eine rotviolette Biuretprobe gab. Durch Pikrinsäure entstand in derselben eine lockere Fällung. MILLONS Reaktion positiv. In 2 Proben, jede auf 1 cm³, wurde der N-Gehalt nach KJELDAHL bestimmt. N/100 Titrationsflüssigkeiten wurden angewandt. Beide Bestimmungen gaben bis in das dritte Dezimale gleich grosse Werte, 0,413 mg. Der Grenzwert der Titrationsmethodik beträgt 1,23 % dieser Menge.

Der Ammoniak-N-Gehalt betrug in 25 cm³ 0,281 mg. Der Wert ist das Mittel von 2 Bestimmungen — Titration mit N/100 Flüssigkeiten —, jede auf 25 cm³, von denen die eine 0,280 mg gab, die andere 0,282 mg. Die Differenz zwischen beiden ist kleiner als der Grenzwert der Titrationsmethodik, der 1,81 % des Mittels beträgt. Von dem Total-N der Flüssigkeit macht der Ammoniak-N 2,72 % aus.

Mit diesen drei Eiweissfraktionen wurden dann Versuche wie mit den vorher geprüften Stoffen angestellt. Die Titrationen geschahen dabei mit N/100 Säure und Lauge.

Versuche mit Fraktion III.

Versuch I.

Das Blutserum enthielt 2,918 mg Rest-N in 10 cm³. Dieser Wert ist das Mittel von 2 Bestimmungen jede auf 10 cm³,

von denen die eine 2,916 mg gab, die andere 2,920 mg. Die Differenz zwischen beiden ist kleiner als der Grenzwert der Titrationsmethodik, der 0,17 % des gefundenen Mittels beträgt.

Zu 20 cm³ des Blutserums wurden 2 cm³ der Fraktion III und 58 cm³ der Fällungsflüssigkeit zugesetzt. Vom Filtrate wurden 40 cm³, entsprechend 10 cm³ des Blutserums und 1 cm³ der Fraktion III, zur Stickstoffbestimmung genommen.

Die gefundene N-Menge betrug 3,339 mg.

Berechnete Menge: 2,918 mg + 0,413 mg = 3,331 mg.

Die Differenz zwischen gefundener und berechneter Menge, 0,008 mg, beträgt 0,24 % der ganzen berechneten N-Menge und 1,93 % der berechneten artifiziellen N-Menge der Blutserumprobe.

Versuch II.

Das Blutserum war dasselbe wie in Versuch I.

Zu 20 cm³ des Blutserums wurden 4 cm³ der Fraktion III und 56 cm³ der Fällungsflüssigkeit zugesetzt. Vom Filtrate wurden 40 cm³, entsprechend 10 cm³ des Blutserums und 2 cm³ der Fraktion III, zur Stickstoffbestimmung genommen.

Die gefundene N-Menge betrug 3,736 mg.

Berechnete Menge: 2,918 mg + 0,826 mg = 3,744 mg.

Die Differenz zwischen berechneter und gefundener Menge, 0,008 mg, beträgt 0,21 % der ganzen berechneten N-Menge und 0,96 % der berechneten artifiziellen N-Menge der Blutserumprobe.

Versuch III.

Das Blutserum war dasselbe wie in den vorigen Versuchen.

Zu 20 cm³ des Blutserums wurden 10 cm³ der Fraktion III und 50 cm³ der Fällungsflüssigkeit zugesetzt. Das Filtrat war wasserklar und MILLONs Reaktion darin negativ. Von demselben wurden 40 cm³, entsprechend 10 cm³ des Blutserums und 5 cm³ der Fraktion III, zur Stickstoffbestimmung genommen.

Die gefundene N-Menge betrug 4,974 mg.

Berechnete Menge: 2,918 mg + 2,065 mg = 4,983 mg.

Die Differenz zwischen berechneter und gefundener Menge, 0,009 mg, beträgt 0,18 % der ganzen berechneten N-Menge und 0,43 % der berechneten artifiziellen N-Menge der Blutserumprobe.

Versuche mit Fraktion II.

Versuch I.

Das Blutserum enthielt 3,543 mg. Rest-N in 10 cm³. Dieser Wert ist das Mittel von 2 Bestimmungen jede auf 10 cm³ von denen die eine 3,542 mg gab, die andere 3,544 mg. Die Differenz zwischen beiden ist kleiner als der Grenzwert der Titrationsmethodik, der 0,14 % des Mittels beträgt.

Zu 20 cm³ des Blutserums wurden 2 cm³ der Fraktion II und 58 cm³ der Fällungsflüssigkeit zugesetzt. Vom Filtrate wurden 40 cm³, entsprechend 10 cm³ des Blutserums und 1 cm³ der Fraktion II, zur Stickstoffbestimmung genommen.

Die gefundene N-Menge betrug 4,316 mg.

Berechnete Menge: 3,543 mg + 0,770 mg = 4,313 mg.

Die Differenz zwischen gefundener und berechneter Menge ist kleiner als der Grenzwert der Titrationsmethodik, der 0,11 % der ganzen berechneten N-Menge beträgt und 0,66 % der berechneten artifiziiellen N-Menge der Blutserumprobe.

Versuch II.

Das Blutserum war dasselbe wie in Versuch I.

Zu 20 cm³ des Blutserums wurden 4 cm³ der Fraktion II und 56 cm³ der Fällungsflüssigkeit zugesetzt. Vom Filtrate wurden 40 cm³, entsprechend 10 cm³ des Blutserums und 2 cm³ der Fraktion II, zur Stickstoffbestimmung genommen.

Die gefundene N-Menge betrug 5,086 mg.

Berechnete Menge: 3,543 mg + 1,540 mg = 5,083 mg.

Die Differenz zwischen gefundener und berechneter Menge ist kleiner als der Grenzwert der Titrationsmethodik, der 0,10 % der ganzen berechneten N-Menge beträgt und 0,33 % der berechneten artifiziiellen N-Menge der Blutserumprobe.

Versuch III.

Das Blutserum enthielt 4,277 mg. Rest-N in 10 cm³. Doppelbestimmungen, jede auf 10 cm³, gaben bis in das dritte Dezimale gleich grosse Werte. Der Grenzwert der Titrationsmethodik beträgt 0,10 % der genannten Rest-N-Menge.

Zu 20 cm³ des Blutserums wurden 10 cm³ der Fraktion II

und 50 cm³ der Fällungsflüssigkeit zugesetzt. Das Filtrat war wasserklar und MILLONs Reaktion darin negativ. Von demselben wurden 40 cm³, entsprechend 10 cm³ des Blutserums und 5 cm³ der Fraktion II, zur Stickstoffbestimmung genommen.

Die gefundene N-Menge betrug 8,136 mg.

Berechnete Menge: 4,277 mg + 3,850 mg = 8,127 mg.

Die Differenz zwischen gefundener und berechneter Menge, 0,009 mg, beträgt 0,11 % der ganzen berechneten N-Menge und 0,23 % der berechneten artifiziellen N-Menge der Blutserumprobe.

Versuche mit Fraktion I.

Versuch I.

Des Blutserum enthielt 2,265 mg. Rest-N in 10 cm³. Dieser Wert ist das Mittel von 2 Bestimmungen, jede auf 10 cm³, von denen die eine 2,261 mg gab, die andere 2,269 mg. Die Differenz zwischen beiden, 0,008 mg, beträgt 0,35 % des genannten Mittels.

Zu 20 cm³ des Blutserums wurden 1 cm³ der Fraktion I und 59 cm³ der Fällungsflüssigkeit zugesetzt. Vom Filtrate wurden 40 cm³, entsprechend 10 cm³ des Blutserums und 0,5 cm³ der Fraktion I, zur Stickstoffbestimmung genommen.

Die gefundene N-Menge betrug 2,975 mg.

Berechnete Menge: 2,265 mg + 0,980 mg = 3,245 mg.

Von der berechneten artifiziellen N-Menge der Blutserumprobe wurden also 0,710 mg bei der Bestimmung wiedergefunden, während 0,270 mg in der Fällung zurückgehalten wurden. Die letztgenannte Menge beträgt 27,55 % der berechneten artifiziellen Menge.

Versuch II.

Das Blutserum war dasselbe wie in Versuch I.

Zu 20 cm³ des Blutserums wurden 2 cm³ der Fraktion I und 58 cm³ der Fällungsflüssigkeit zugesetzt. Vom Filtrate wurden 40 cm³, entsprechend 10 cm³ des Blutserums und 1 cm³ der Fraktion I, zur Stickstoffbestimmung genommen.

Die gefundene N-Menge betrug 3,732 mg.

Berechnete Menge: 2,265 mg + 1,960 mg = 4,225 mg.

Von der berechneten artifiziiellen N-Menge der Blutserumprobe wurden 1,467 mg bei der Bestimmung wiedergefunden, während 0,493 mg = 25,15 % in der Fällung zurückgehalten wurden.

Versuch III.

Das zu diesem Versuche verwendete Blutserum enthielt 3,671 mg. Rest-N in 10 cm³. Dieser Wert ist das Mittel von 2 Bestimmungen, jede auf 10 cm³, von denen die eine 3,668 mg gab, die andere 3,675 mg. Die Differenz zwischen beiden, 0,007 mg beträgt 0,19 % des Mittels.

Zu 20 cm³ des Blutserums wurden 4 cm³ der Fraktion I und 56 cm³ der Fällungsflüssigkeit zugesetzt. Vom Filtrate wurden 40 cm³, entsprechend 10 cm³ des Blutserums und 2 cm³ der Fraktion I, zur Stickstoffbestimmung genommen.

Die gefundene N-Menge betrug 6,692 mg.

Berechnete Menge: 3,671 mg + 3,920 mg = 7,591 mg.

Von der berechneten artifiziiellen N-Menge der Blutserumprobe wurden 3,021 mg bei der Bestimmung wiedergefunden, während 0,899 mg = 22,93 % in der Fällung zurückgehalten wurden.

Versuch IV.

Das Blutserum war dasselbe wie in Versuch III.

Zu 20 cm³ des Blutserums wurden 10 cm³ der Fraktion I und 50 cm³ der Fällungsflüssigkeit zugesetzt. Das Filtrat war wasserklar. MILLONS Reaktion negativ. Von demselben wurden 40 cm³, entsprechend 10 cm³ des Blutserums und 5 cm³ der Fraktion I, zur Stickstoffbestimmung genommen.

Die gefundene N-Menge betrug 11,571 mg.

Berechnete Menge: 3,671 mg + 9,800 mg = 13,471 mg.

Von der berechneten artifiziiellen N-Menge der Blutserumprobe wurden 7,900 mg bei der Bestimmung wiedergefunden, während 1,900 mg = 19,38 % in der Fällung zurückgehalten wurden.

In den obenstehenden Versuchen habe ich zu verschiedenen Blutseris steigende Mengen der drei Eiweissfraktionen zugesetzt und deren Grössen nach Enteiweissung mit der HCL-sauren Quecksilberchloridlösung in den Filtraten quantitativ bestimmt. Sie zeigten dabei verschiedene Verhältnisse. Wah-

rend die Fraktion I bei allen Versuchen in der Quecksilber-eiweissfällung teilweise zurückgehalten wurde, fand ich die zu den Blutseris zugesetzten Mengen der Fraktionen II und III in den Filtraten als Stickstoff immer quantitativ wieder. In allen Versuchen bestanden zwar geringe Differenzen in der einen oder anderen Richtung zwischen berechneter und gefundener Menge; sie waren aber sehr gering und erreichten nie die Höhe von 0,25 % der berechneten Menge. In 2 dieser Versuche (Fraktion II: Versuche I und II) waren die Differenzen kleiner als der Grenzwert der Titrationsmethodik, und dieser betrug dann 0,10 %—0,11 % der berechneten N-Menge. In den übrigen Versuchen betrugen die Differenzen 0,11 %—0,24 % der berechneten N-Mengen.

Von den berechneten artifiziellen N-Mengen der Blutserumproben betrugen die Differenzen — in 2 Versuchen der Grenzwert der Titrationsmethodik — 0,23 % bis 1,93 %; nur in einem Falle wurde der Wert von 1 % überschritten.

Die bei den Versuchen nach Enteiweissung wiedergefundenen Fraktions-N-Mengen waren verschieden gross; sie schwankten in den Versuchen mit der Fraktion III zwischen 0,413 mg und 2,065 mg. Da die Bestimmungen immer auf 40 cm³ Filtrat (= 10 cm³ Blutserum) ausgeführt wurden, entsprechen die genannten Fraktions-N-Mengen einer Konzentration dieses Stoffes in den betreffenden Blutserumproben von 4,13 mg bis 20,65 mg in 100 cm³.

In den Versuchen mit der Fraktion II betrugen die wiedergefundenen Fraktions-N-Mengen 0,770 mg bis 3,850 mg, was einer Konzentration dieses Stoffes in den angewandten Blutseris von 7,70 mg bis 38,50 mg in 100 cm³ entspricht.

In den Versuchen mit der Fraktion I waren die Verhältnisse, wie oben beleuchtet wurde, ganz andere. In allen Versuchen wurde nur ein Teil des zu den Blutserumproben zugesetzten Fraktions-N bei der Bestimmung wiedergefunden, während der andere Teil in der Fällung zurückgehalten wurde. Der Wert dieses letzteren Teils der ganzen berechneten Fraktions-N-Menge schwankte in den verschiedenen Versuchen zwischen 19,38 % und 27,55 %. Die in den Blutserumproben enthaltenen Fraktions-N-Mengen entsprechen einer Konzentration dieses Stoffes in den Blutseris von 9,80 mg (Vers. I) bis 98,00 mg (Vers. IV) in 100 cm³, und es zeigte sich dabei, dass bei steigendem Fraktions-N absolut mehr, prozentisch aber weni-

ger von demselben in der Quecksilbereiweissfällung zurückgehalten wurde.

Aus der Herstellung der Fraktionen erhellt, dass die Fraktion I diejenigen Eiweisszerlegungsprodukte enthält, die man nach NEUMEISTER primäre Albumosen zu nennen gewohnt ist, und die Fraktion II solche, die sekundäre Albumosen genannt werden.

Um eine Auffassung von der Grösse der diesen Fraktions-N-Mengen entsprechenden Albumosemengen zu bekommen, habe ich die von COHNHEIM¹⁾ angeführte Tabelle der N-Werte verschiedener Albumosefraktionen verwendet. Diese Fraktionen entsprechen freilich nicht genau den in meinen Versuchen angewandten an Grösse; zu deren Herstellung wurden nämlich andere Abstufungen der Ammoniumsulfatsättigung verwendet. Da die Verschiedenheiten in dieser Hinsicht inzwischen nicht gross sind, kann man die Werte zu einer beiläufigen Schätzung verwenden. Nach der genannten Tabelle enthalten aus Wittepepton hergestellte Albumosen, die bei 24 bis 42 % Sättigung mit Ammoniumsulfat gefällt werden, 17,98 %—17,66 % N, und solche, die bei 54 bis 95 % Ammoniumsulfatsättigung fällen, 17,86 %—13,76 % N. Wenn ich die niedrigsten dieser N-Werte, ohne Rücksicht auf die Dezimalen, auf die entsprechenden Fraktionen meiner Versuche überführe, so entsprechen die grössten in den Versuchen mit den Fraktionen I und II verwendeten Fraktions-N-Mengen circa 75 bzw. 22 mg Albumosen, was einer Konzentration dieser Stoffe in den betreffenden Blutseris von 750 bzw. 220 mg in 100 cm³ bedeutet.

Für die Fraktion III ist eine ähnliche Schätzung nicht ausführbar, denn neben Peptonen verschiedener Grösse enthält sie sicher auch niedrigere Zerlegungsprodukte, deren Zusammensetzung vollkommen unbekannt ist und deren Vorkommen und Menge von näher nicht gekannten Umständen bei der Herstellung der angewandten Muttersubstanz abhängig sind.

Aus den Versuchen geht hervor, dass die primären Albumosen, wenn sie innerhalb der angewandten Konzentrationsgrenzen in einem Blutserum vorkommen, bei dessen Enteiweissung mit der HCL-sauren Quecksilberchloridlösung in der entstandenen Quecksilbereiweissfällung teilweise zurückgehalten wer-

¹⁾ COHNHEIM: Chemie der Eiweisskörper, III Aufl., 1904. Die Werte sind einer Arbeit von HOFMEISTER entnommen.

den, und zwar bei steigender Konzentration absolut mehr, prozentisch aber weniger. Die sekundären Albumosen werden unter ähnlichen Bedingungen nach Enteiweissung im Filtrate quantitativ wiedergefunden, ebenso die Peptone. Betreffs dieser letzteren aber weiss man nicht, bis zu welcher Konzentration derselben das genannte Verhalten zutrifft; in Anbetracht dessen aber, dass sie einfachere Zerlegungsprodukte als die sekundären Albumosen darstellen und beide aus derselben Muttersubstanz hergestellt sind, darf man wohl als sicher behaupten, dass auch die Peptone im Filtrate quantitativ zurückzufinden sind, wenn sie in derselben Konzentration vorhanden sind wie die grösste in obenstehenden Versuchen mit der Fraktion II angewandte.

Diese Schlüsse gelten natürlich zunächst nur für Albumosen und Peptone, die aus der zu meinen Versuchen verwendeten Muttersubstanz hergestellt sind. Hier, wie aus den Versuchen mit den anderen Eiweisspaltprodukten auf ein ähnliches Verhalten anderer Stoffe derselben Art und Grösse, aber aus anderen Muttersubstanzen stammend, zum Eiweissfällungsmittel zu schliessen, ist wohl für die Peptone und andere in der Fraktion III enthaltenen Verbindungen aus früher genanntem Grunde zulässig, nicht aber für die Albumosen, da man weiss, dass aus verschiedenen Muttereisweisstoffen erhaltene Albumosen ein abweichendes Verhalten zu den Fällungsreagentien zeigen können. Da aber die nähere Art und die Menge der etwa im Blute vorhandenen Eiweisszerlegungsprodukte der fraglichen Grösse unbekannt ist, wird es auch unmöglich, zu einer sicheren Auffassung von deren Verhalten zum Enteiweissungsmittel zu gelangen, und gegen jede Muttersubstanz zur Herstellung der zu prüfenden Zerlegungsprodukte kann derselbe Einspruch erhoben werden. Es blieb mir unter solchen Umständen als einzige, vielleicht nur scheinbare Vorichtsmassregel übrig, bei der Prüfung Zerlegungsprodukte zu verwenden, die aus Bluteiweiss hergestellt sind, wie ich es in meinen Versuchen getan habe.

Ich bin in den Versuchen mit den Albumosefraktionen bis an eine Molekulargrösse der Eiweisszerlegungsprodukte gekommen, die nach aufwärts nicht überschritten werden darf, falls man die in einem Blutserum enthaltenen Stoffe genannter Art nach Enteiweissung in den Filtraten quantitativ wiederfinden will. Alle die geprüften Zerlegungsprodukte von kleinerer Mo-

lekulargrösse werden aber unter denselben Umständen quantitativ wiedergefunden, wenigstens wenn sie die in meinen Versuchen verwendeten Konzentrationen derselben nicht überschreiten. Diese Grenze der Molekulargrösse liegt meinen Versuchen gemäss zwischen sekundären und primären Albumosen. Wahrscheinlich ist diese Lage derselben nur scheinbar, was mit der von mir angewandten, groben Scheidung der Albumosefraktionen in Zusammenhang steht. Mit einer feineren Abstufung der Ammoniumsulfatkonzentrationen hätte ich vielleicht unter den primären Albumosen eine oder einige Fraktionen finden können, die bei einer Prüfung dem Zurückhalten in der Quecksilbereiweissfällung entgehen. Eine so feine Trennung der verschiedenen Fraktionen hielt ich aber aus unten zu verstehenden Gründen für meine Zwecke überflüssig.

Die folgerichtigste Fortsetzung der Untersuchungen wäre wohl, noch höhere Eiweisstoffe der Prüfung zu unterwerfen, bis ich zu einem von solcher Molekulargrösse gelange, dass es in der Fällung quantitativ zurückgehalten wird. Unter solchen Umständen müsste ich mit den am nächsten oberhalb der Albumosen stehenden Eiweisskörpern, den Albuminaten, anfangen. Abgesehen davon, dass diese meines Wissens niemals im Blute nachgewiesen worden sind, zeigen meine früher erwähnten Prüfungen der nach Enteiweissung gewonnenen Filtrate mit MILLONS Reagens zur Genüge, dass MILLONSche Reaktion gebende Eiweisskörper nicht oder nur in unwesentlicher Menge in die Filtrate übergehen, und da Eiweisskörper von der Molekulargrösse der Albuminate oder noch komplizierterer Körper, die MILLONS Reaktion nicht geben, praktisch nicht denkbar sind, habe ich es für überflüssig gehalten, meine Untersuchungen noch höher hinauf in die Serie der Eiweisskörper fortzusetzen.

Da ich in meinen Untersuchungen zu der genannten Molekulargrösse der Eiweisspaltprodukte gekommen bin, entsteht zunächst die Frage, ob die gefundene Grenze mit derjenigen zusammenfällt, die zwischen Rest-N und anderen N-haltigen Verbindungen gezogen wird. Unter Rest-N oder Retentions-N, wie er es nannte, verstand STRAUSS (l. c.) den nicht an Eiweiss gebundenen Gesamt-N des Blutes und anderer Körperflüssigkeiten, und in dieser Bedeutung ist der Ausdruck auch von den meisten späteren Untersuchern verwendet worden. Da aber die Grenze zwischen Eiweiss und Nicht-Eiweiss keines-

wegs scharf ist, muss es bei der genannten Definition ebenso sein mit der Grenze zwischen Rest-N und anderen N-haltigen Verbindungen. Da aber sowohl Peptone als auch Albumosen zu den eigentlichen Eiweisskörpern gezählt werden, folgt daraus, dass diese Körper der gegebenen Definition des Rest-N gemäss demselben nicht zuzuzählen sind. Dasselbe ist auch der Fall mit allen einfacheren Molekülverbänden, die positive Biuretreaktion noch geben. Trotz der Unklarheit der Definition des Rest-N, die von den fließenden Grenzen zwischen Eiweiss und Nicht-Eiweiss bedingt wird, ist es leicht ersichtlich, dass bei Rest-N-Bestimmungen mit dem von mir verwendeten Enteiweissungsverfahren mehr Stickstoff mitgenommen werden kann als es der jetzt landläufigen Definition des Rest-N entspricht.

In meinen früher mehrmals erwähnten Prüfungen der enteiweissten Blutsera mit MILLONS Reagens erhielt ich niemals, weder in Fällen mit normalen Rest-N-Zahlen, noch bei den grössten Rest-N-Retentionen, positive Reaktion in den Filtraten. Mit Hilfe der ermittelten Empfindlichkeit des Reagenzes konnte ich feststellen, dass die Eiweissmengen, die trotzdem in den Filtraten vielleicht zu finden wären, gar zu klein sind um einen merkbaren Einfluss auf die gewonnenen Rest-N-Werte ausüben zu können. Da man wohl nicht damit rechnen kann, dass Albumosen oder höhere Peptone, die in den Filtraten etwa vorhanden wären, die MILLONSche Reaktion nicht geben, so kann negative MILLONSche Reaktion in den Filtraten hinsichtlich der genannten Stoffe nur darin ihren Grund haben, dass sie entweder nicht oder nur in bedeutungsloser Menge in den untersuchten Blutseris vorhanden gewesen sind, oder dass sie, in grösserer Menge in denselben vorhanden, in Gegensatz zu den von mir untersuchten Albumosen und Peptonen bei der Enteiweissung der Blutsera in praktischer Hinsicht vollständig in der Quecksilbereiweissfällung zurückgehalten worden sind.

Aus dem Gesagten im Zusammenhang mit dem Schluss, den ich früher aus Prüfungen der Filtrate mit MILLONS Reagenz zog, geht hervor, dass die durch meine Untersuchungen bewiesene Durchlässigkeit des fraglichen Enteiweissungsverfahrens für Albumosen und Peptone gewisser Art dessen Anwendbarkeit zu Rest-N-Bestimmungen nicht beeinträchtigt, was darin dann seinen Grund haben mag, dass Eiweisstoffe

der fraglichen Grösse nicht oder nur in geringfügiger Menge im Blute von Gesunden und von Nephritikern vorhanden sind oder, wenn darin in grösserer Menge vorhanden, bei der Enteiweissung in der Fällung vollständig zurückgehalten werden.

Die einfacheren N-haltigen Verbindungen, die noch positive Biuretreaktion geben und die bei der Enteiweissung ins Filtrat übergehen, gehören auch nicht, der Definition des Rest-N gemäss, zu demselben. Man weiss, wie in der Einleitung hervorgehoben wurde, nichts Sicheres über die Art und Menge derartiger Stoffe im Blute von Normalen und Nephritikern. Dieser Umstand macht den Schluss über die Anwendbarkeit des fraglichen Enteiweissungsverfahrens auf diesem Punkte unsicher. Indessen scheint die von Woods (l. c.) als Residual-N bezeichnete Fraktion mit grosser Wahrscheinlichkeit wenigstens zum Teil von dergleichen Stoffen gebildet zu sein. Da dieser Residual-N bei steigendem Totalrest-N derart zunehmen kann, dass dessen Menge das 10-fache von der eines normalen Blutserums beträgt, und da nach Woods Angaben auffallende Beziehungen zwischen Höhe des Residual-N und klinischer Malignität der Nephritisfälle bestehen, scheint es mir dem klinischen Zwecke der Rest-N-Bestimmungen vollkommen zu entsprechen, dass derartige Stoffe in die Bestimmungen mit einbezogen werden, auch wenn sie der jetzigen Definition des Rest-N gemäss als eine Rest-N-Fraktion nicht angesehen werden.

Die Resultate meiner Untersuchungen über die Anwendbarkeit der fraglichen Enteiweissungsmethodik zu Rest-N-Bestimmungen fasse ich folgendermassen zusammen:

Eiweiss, das positive MILLONsche Reaktion gibt, wird vollständig entfernt oder ist in den Filtraten nach Enteiweissung nur in so kleiner Menge vorhanden, dass es auch bei den niedrigsten Rest-N-Werten keine praktische Bedeutung hat.

Die näher bekannten Rest-N-Bestandteile, Harnstoff, Ammoniak, Harnsäure, Kreatin, Kreatinin, Indikan und Aminosäuren, werden in den Filtraten quantitativ wiedergefunden, auch wenn sie in den grössten bei nephritischen Rest-N-Retentionen beobachteten Konzentrationen vorkommen.

Höhere Zerlegungsprodukte des Eiweisses, von der Grösse der Peptide, deren Art und Menge im Blute nicht näher bekannt sind, die man aber nach unseren jetzigen Kenntnissen

als dem Rest-N angehörend betrachten darf, werden im Filtrate quantitativ wiedergefunden, auch wenn sie in der zu untersuchenden Flüssigkeit in einer Konzentration vorkommen, die 234,60 mg N in 100 cm³ entspricht.

Die durch meine Versuche nachgewiesene Durchlässigkeit des Enteiweissungsmittels für Peptone und Albumosen gewisser Art, die als Eiweisskörper nicht zum Rest-N gehören, beeinträchtigt die Anwendbarkeit des Verfahrens zu Rest-N-Bestimmungen nicht, da Eiweisskörper der genannten Grösse nicht oder nur in bedeutungsloser Menge in den Filtraten von normalen Blutseris und selbst von solchen mit den grössten Rest-N-Mengen vorkommen.

Die nach der oben beschriebenen Methodik gewonnenen Rest-N-Werte werden unten an betreffender Stelle besprochen werden.

Kasuistik.

Folgende Fälle von Nierenkrankheit sind nach den Principien von VOLHARD und FAHR untersucht und diagnostiziert worden. Ein solches Vorgehen braucht jetzt keiner näheren Motivierung; nur sei hervorgehoben, dass ich mich schon vor einigen Jahren, als die Anschauungen von VOLHARD und FAHR noch nicht durch spätere Untersuchungen gestützt waren, von der klinisch-prognostischen Überlegenheit der von ihnen vorgeschlagenen Einteilung der Nierenkrankheiten gegenüber der alten Scheidung derselben in parenchymatöse und interstitielle Formen fast täglich überzeugen konnte. Mann braucht in dieser Hinsicht nur an den alten Begriff der chron. parenchymatösen Nephritis zu erinnern, der die einfache Nephrose nach VOLHARD und FAHR und die Mischform derselben mit einer Glomerulonephritis in sich fasste.

In den meisten Fällen bietet die Diagnosestellung bei Nierenkranken keine grösseren Schwierigkeiten; zuweilen aber kommen solche vor, was mit dem schnellen Rückgang gewisser bedeutungsvoller Symptome in Zusammenhang steht. So macht VOLHARD angesichts der Blutdrucksteigerung darauf aufmerk-

sam, wie schnell dieselbe bei günstig verlaufenden akuten Glomerulonephritiden rückgängig sein kann. Das habe ich selbst mehrmals beobachtet, und in Fällen, wo man die Kranken schon im Stadium der Blutdrucksteigerung zur Untersuchung bekommt, erwachsen daraus keine differentialdiagnostische Schwierigkeiten. Anders aber in Fällen die man erst zu Beobachtung bekommt, wenn der Blutdruck wieder normale Werte erreicht hat und wo das Vorkommen kleiner Albumin- und Sedimentmengen im Harne die einzigen Symptome einer bestehenden Nierenläsion sind. In solchen Fällen kann die Diagnose zwischen diffuser Glomerulonephritis und anderen in Betracht kommenden Nierenläsionen zuweilen unmöglich sein, besonders wenn die Anamnese eine Annahme in der einen oder anderen Richtung nicht gestattet. Die prognostische Bedeutung einer sofortigen Differentialdiagnose ist in derartigen Fällen am öftesten gewiss nicht gross, denn wenn es sich auch um eine akute diffuse Glomerulonephritis im Rückgang handelt, so heilt sie meistens klinisch vollkommen aus. Doch ist das nicht immer der Fall, sondern die, wenn auch geringfügigen Symptome einer Nierenläsion können so lange fortbestehen, dass man einen Übergang in das chronische Stadium annehmen muss, und nur das künftige Verhalten des Blutdrucks kann die Diagnose entscheiden.

Auch kommen, wenn gleich nicht oft, Fälle von einfacher Nierensklerose vor, wo eine mehr oder minder ausgesprochene Herzinkompensation und die bei Kranken dieser Art oft zu beobachtenden pseudourämischen Symptome die Differentialdiagnose gegen eine chron. Glomerulonephritis sehr unsicher machen können; die Wasserprobe kann der Herzschwäche wegen schlecht ausfallen, ebenso die Kochsalzprobe; rote Blutkörperchen sind derselben Ursache wegen im Harne vorhanden; wenn der Rest-N des Blutes in diesen Fällen auch niemals so hohe Werte erreicht wie bei chron. Glomerulonephritis mit ausgesprochener Urämie, so kommen doch Fälle mit 70 mg Rest-N in 100 cm³ vor, ein Wert, den man auch bei chron. Glomerulonephritis mit mässiger Niereninkompensation beobachten kann. In zweifelhaften Fällen dieser Art ist das spezifische Gewicht des Harns oft das einzige entscheidende Symptom.

Das Verhalten des Blutdrucks, das Vorkommen oder Nichtvorhandensein von roten Blutkörperchen im Harne und die

Albuminmenge sind nach FOLHARD und FAHR die wichtigsten Symptome bei der Beurteilung einer Nierenstörung, und in den allermeisten Fällen genügt die Kenntnis dieser drei Faktoren, um eine sichere Diagnose der Art der Nierenstörung zu stellen.

Von den vielen jetzt verwendeten Nierenfunktionsproben hat keine für die Diagnosestellung dieselbe ausschlaggebende Bedeutung wie die drei obengenannten Symptome, da Störungen in der einen oder anderen Funktion der Nieren für keine der grossen Gruppen von Nierenstörungen pathognomonisch sind wenn auch bei der einen öfter vorkommend als bei der anderen. Es brauchen nur die Wasserprobe und die Rest-N-Bestimmung hinzugezogen zu werden, um eine zweifelhafte Diagnose zu sichern.

Der Gegenstand der folgenden Untersuchungen bildet die Verteilung des Rest-N in Blutserum und Cerebrospinalflüssigkeit. In den meisten Fällen wurde ausser der Rest-N-Bestimmung auch eine Wasserprobe gemacht. Zuweilen kamen auch andere Funktionsproben zur Ausführung; da diese aber für die Diagnose der Fälle ohne Bedeutung sind und mit dem Gegenstand der Untersuchungen nichts zu tun haben, werden sie als überflüssig in den folgenden Krankengeschichten weggelassen.

Die Methodik der Rest-N-Bestimmungen habe ich vorher ausführlich beschrieben.

In vereinzeltten Fällen ist die Wasserprobe nach KLAUS HANSEN und GRÖNDAHL ausgeführt worden: der bettlägrige Patient bekommt während 3 Tagen Trockendiät, aus Brot, Butter, Fleisch oder Fisch bestehend, und $\frac{1}{2}$ Liter Milch. Während der 3 folgenden Tagen bekommt er nur drei Liter Milch täglich. In der trockenen Periode sinkt die tägliche Harnmenge bei Nierengesunden bis 1000 cm^3 oder noch weniger und das spez. Gewicht kann bis 1030 steigen; in der Periode mit reichlicher Flüssigkeitszufuhr steigt die Harnmenge auf 1500 cm^3 und das spez. Gewicht fällt auf 1020—1015.

Gewöhnlich aber wurde der Wasserversuch in folgender Weise ausgeführt. 7 Uhr morgens werden 1000 oder 1500 cm^3 Wasser nüchtern getrunken. Danach bekommt Patient weder Trank noch Speise während der ersten 5 Stunden. Unmittelbar vor 7 Uhr morgens soll er die Harnblase entleeren, ebenso während der ersten 12 Stunden nach Einnahme des Wassers, wenn möglich mit $\frac{1}{2}$ oder 1-stündlichen Zwischen-

räumen. 5 Stunden nach dem Wassertrinken kann Patient essen, doch nur Trockendiät, und erst 12 Stunden darnach darf er wieder trinken. Bei gesunden Nieren ist das spez. Gewicht der kurz vor Anfang der Probe gelassenen Harnportion ziemlich hoch, 1,020—1,030 oder noch höher. In den folgenden Harnportionen sinkt es schnell und erreicht gewöhnlich 2 Stunden nach dem Wassertrinken die niedrigsten Werte, 1,003—1,001. Dann nimmt es wieder ziemlich schnell zu und erreicht einige Stunde später dieselbe Höhe wie in der ersten Harnportion; zuweilen tritt dies erst später, 10—12 Stunden nach der Wassereinnahme, ein. Die Wasserzulage wird vollkommen oder beinahe vollkommen während der 4 ersten Stunden entleert, und gewöhnlich kommt mehr als die Hälfte davon auf die ersten 2 Stunden, im Zusammenhang mit den niedrigsten spez. Gewichten. Während des Versuches soll Patient das Bett hüten. Auch soll er sich im Flüssigkeitsgleichgewicht befinden; wenn er durch Diarrhöen oder dergleichen ausgetrocknet ist oder wenn er sich, wie man nicht selten bei einfachen Nierensklerosen beobachtet, unbewusst an einer geringen Flüssigkeitsaufnahme gewöhnt hat, kann trotz normalen Wasserabscheidungsvermögens der Nieren die Harnsekretion während der ersten 4 Stunden sich auf einige hundert cm^3 beschränken.

Die Sectionen sind im hiesigen pathologischen Institut ausgeführt worden. In den Fällen, wo die alte Nomenklatur der Nierenstörungen verwendet wurde, sind die Diagnose eingeklammert. In einigen Fällen wurden die Nieren innerhalb 2 Stunden nach dem Tode entnommen und von Dr. HILDING BERGLUND mikroskopisch untersucht.

Zur Ermittlung der Grösse des Rest-N im Blute und in der Cerebrospinalflüssigkeit unter normalen Verhältnissen, standen mir keine vollkommen Gesunde zu Verfügung. Ich habe deswegen Patienten mit gesunden Nieren untersucht, die an Krankheiten litten, welche der Erfahrung gemäss den Rest-N nicht beeinflussen. Es waren dies Kranke mit Neurasthenie, progressiver Muskelatrophie, Arteriosklerose, Ulcus ventriculi, Sklerose en plaques und amyotrophischer Lateralsklerose. Alle Patienten waren zur Zeit der untersuchung afebril, und der Blutdruck überstieg nicht 125 mm Hg. Die Cerebrospinalflüssigkeiten waren alle wasserklar, ohne Pleocytose und mit

negativer NONNE-APELTS Reaktion. Das Resultat der Untersuchungen habe ich in folgender Tabelle zusammengeführt. Die Titrationen sind mit N/100 Säure und Lauge ausgeführt.

Fall.	Alter.	Diagnose.	Rest-N in 100 cm ³ Blutserum.	Rest-N in 100 cm ³ Cerebro- spinalflüs- sigkeit.	Differenz.	Der Rest-N der Cerebro- spinalflüssig- keit beträgt von dem Rest-N des Blutserums.
I.	22 J.	Sclérose en plaques.	22,00 mg.	11,06 mg.	10,94 mg.	50,2 %.
II.	27 J.	Progressive Muskel- atrophie.	26,11 »	11,13 »	14,98 »	42,6 %.
III.	20 J.	Neurasthenie.	27,13 »	12,62 »	14,51 »	46,5 %.
IV.	78 J.	Arterio- sklerose.	28,46 »	18,31 »	10,15 »	64,3 %.
V.	34 J.	Ulcus ventri- culi.	32,15 »	18,06 »	14,09 »	56,1 %.
VI.	40 J.	Sclérose en plaques.	32,34 »	16,11 »	16,23 »	49,8 %.
VII.	40 J.	Amyotrophische Late- ralsklerose.	33,66 »	16,54 »	17,12 »	49,1 %.
VIII.	47 J.	Sclérose en plaques.	33,68 »	17,23 »	16,45 »	51,1 %.
IX.	30 J.	Amyotrophische Late- ralsklerose.	33,78 »	19,11 »	14,67 »	56,5 %.
X.	57 J.	Neurasthenie.	34,47 »	18,31 »	16,16 »	53,1 %.

Ad Fall I: Der Wert des Blutserum-Rest-N ist das Resultat aus 2 Bestimmungen, jede auf 10 cm³, die bis auf dem dritten Dezimale gleich grosse Werte gaben. Der Grenzwert der Titrationsmethodik beträgt 0,23 % der gefundenen N-Menge. Der Wert des Rest-N in der Cerebrospinalflüssigkeit ist das Resultat einer einzigen Bestimmung auf 10 cm³, da genügendes Material zu Doppelbestimmungen nicht zu erhalten war. Der Grenzwert der Titrationsmethodik beträgt 0,46 % von der gefundenen N-Menge und 0,46 % der Differenz zwischen dem Rest-N des Blutserums und dem der Cerebrospinalflüssigkeit.

Ad Fall II: Der Wert des Blutserum-Rest-N ist das Mittel aus 2 Bestimmungen, jede auf 10 cm³, von denen die eine 2,609 mg gab, die andere 2,613 mg. Die Differenz zwischen beiden, 0,004 mg, ist kleiner als der Grenzwert der Titrationsmethodik, der von dem Mittel aus beiden 0,29 % beträgt. Der

Wert des Rest-N in der Cerebrospinalflüssigkeit ist das Resultat einer Bestimmung, auf 10 cm^3 ; der Grenzwert der Titrationsmethodik beträgt 0,45 % der gefundenen N-Menge und von der Differenz zwischen dem Rest-N des Blutserums und dem der Cerebrospinalflüssigkeit 0,34 %.

Ad Fall III: Der Wert des Blutserum-Rest-N ist das Mittel aus 2 Bestimmungen, jede auf 10 cm^3 , von denen die eine 2,711 mg gab, die andere 2,716 mg. Der Grenzwert der Titrationsmethodik beträgt 0,18 % von dem Mittel aus beiden. Der Wert des Rest-N in der Cerebrospinalflüssigkeit ist das Resultat einer Bestimmung auf 10 cm^3 ; der Grenzwert der Titrationsmethodik beträgt 0,41 % der gefundenen N-Menge und von der Differenz zwischen dem Rest-N des Blutserums und dem der Cerebrospinalflüssigkeit 0,35 %.

Ad Fall IV: Der Wert des Blutserum-Rest-N ist das Mittel aus 2 Bestimmungen, jede auf 10 cm^3 , von denen die eine 2,843 mg gab, die andere 2,849 mg. Die Differenz zwischen beiden, 0,006 mg, beträgt 0,21 % von dem Mittel und 0,59 % von der Differenz zwischen dem Rest-N des Blutserums und dem der Cerebrospinalflüssigkeit. Der Wert des Rest-N in der Cerebrospinalflüssigkeit ist das Resultat einer Bestimmung auf 10 cm^3 ; der Grenzwert der Titrationsmethodik beträgt 0,32 % der gefundenen N-Menge.

Ad Fall V: Der Wert des Blutserum-Rest-N ist das Mittel aus 2 Bestimmungen, jede auf 10 cm^3 , von denen die eine 3,213 mg gab, die andere 3,217 mg. Der Grenzwert der Titrationsmethodik beträgt von dem Mittel aus beiden 0,15 %. Der Wert des Rest-N in der Cerebrospinalflüssigkeit ist das Resultat einer Bestimmung auf 10 cm^3 ; der Grenzwert der Titrationsmethodik beträgt von der gefundenen N-Menge 0,28 % und von der Differenz zwischen dem Rest-N des Blutserums und dem der Cerebrospinalflüssigkeit 0,35 %.

Ad Fall VI: Der Wert des Blutserum-Rest-N ist das Resultat aus 2 Bestimmungen, jede auf 10 cm^3 , die bis auf dem dritten Dezimale gleich grosse Werte gaben. Der Grenzwert der Titrationsmethodik beträgt 0,15 % der gefundenen N-Menge. Der Wert des Rest-N in der Cerebrospinalflüssigkeit ist das Resultat einer Bestimmung auf 10 cm^3 ; der Grenzwert der Titrationsmethodik beträgt 0,31 % der gefundenen N-Menge und 0,31 % von der Differenz zwischen dem Rest-N des Blutserums und dem der Cerebrospinalflüssigkeit.

Ad Fall VII: Der Wert des Rest-N im Blutserum ist das Mittel aus 2 Bestimmungen, jede auf 10 cm³, von denen die eine 3,364 mg gab, die andere 3,369 mg. Der Grenzwert der Titrationsmethodik beträgt 0,15 % von dem Mittel aus beiden. Der Wert des Rest-N in der Cerebrospinalflüssigkeit ist das Resultat einer Bestimmung auf 10 cm³; der Grenzwert der Titrationsmethodik beträgt 0,30 % der gefundenen N-Menge und 0,29 % von der Differenz zwischen dem Rest-N des Blutserums und dem der Cerebrospinalflüssigkeit.

Ad Fall VIII: Der Wert des Blutserum-Rest-N ist das Mittel aus 2 Bestimmungen, jede auf 10 cm³, von denen die eine 3,365 mg gab, die andere 3,372 mg. Die Differenz zwischen beiden, 0,007 mg, beträgt 0,20 % von dem Mittel aus beiden und 0,42 % von der Differenz zwischen dem Rest-N des Blutserums und dem der Cerebrospinalflüssigkeit. Der Wert des Rest-N in der Cerebrospinalflüssigkeit ist das Resultat einer Bestimmung auf 10 cm³; der Grenzwert der Titrationsmethodik beträgt 0,29 % der gefundenen N-Menge.

Ad Fall IX: Der Wert des Blutserum-Rest ist das Mittel aus 2 Bestimmungen, jede auf 10 cm³, von denen die eine 3,376 mg gab, die andere 3,381 mg. Der Grenzwert der Titrationsmethodik beträgt 0,15 % von dem Mittel aus beiden. Der Wert des Rest-N in der Cerebrospinalflüssigkeit ist das Resultat einer Bestimmung auf 10 cm³; der Grenzwert der Titrationsmethodik beträgt 0,26 % der gefundenen N-Menge und 0,34 % von der Differenz zwischen dem Rest-N des Blutserums und dem der Cerebrospinalflüssigkeit.

Ad Fall X: Der Wert des Rest-N des Blutserums ist das Mittel aus 2 Bestimmungen, jede auf 10 cm³, von denen die eine 3,444 mg gab, die andere 3,451 mg. Die Differenz zwischen beiden, 0,007 mg, beträgt 0,20 % von dem Mittel aus beiden und 0,43 % von der Differenz zwischen dem Rest-N des Blutserums und dem der Cerebrospinalflüssigkeit. Der Wert des Rest-N in der Cerebrospinalflüssigkeit ist das Resultat einer Bestimmung auf 10 cm³; der Grenzwert der Titrationsmethodik beträgt 0,27 % der gefundenen N-Menge.

Als Resultat der Untersuchungen ergibt sich als Wert des Rest-N in 100 cm³ Blutserum bei nierengesunden Personen im Alter von 20 bis 78 Jahren, die afebril waren und nicht an Krankheiten litten, die erfahrungsgemäss den Rest-N-Gehalt des Blutes beeinflussen, 22,00—34,47 mg. Diese Zahlen stim-

men mit den von STRAUSS (l. c.) angegebenen Grenzen des normalen Blutrest-N, 20—35 mg in 100 cm³, sehr gut überein, ebenso mit den von VOLHARD (l. c.) angegebenen Werten, 20—40 mg in 100 cm³ Blut. Dagegen sind sie entschieden tiefer als die von HOLWEG (l. c.) bei 10 Nierengesunden ermittelten Werte, die zwischen 41 mg und 60 mg mit einem Mittel von 51 mg in 100 cm³ Blutserum schwankten. Vielleicht könnte diese schlechte Übereinstimmung teilweise so erklärt werden, dass HOLWEGS Untersuchungsmaterial durchgehend Personen höheren Alters umfasste, während die von mir untersuchten fast alle mittleren Alters waren, da nach der Erfahrung verschiedener (FOLIN¹), FEIGL²) der Rest-N bei älteren Individuen höhere Werte haben kann als bei jungen. Das Alter der von HOLWEG untersuchten wird indessen nicht mitgeteilt; doch ist es sehr unwahrscheinlich, dass HOLWEG die an einem so einseitig gewählten Material gewonnenen Resultate als Durchschnittswerte bei Nierengesunden angegeben hätte. Wenn man aber auch annimmt, dass HOLWEGS Untersuchungsmaterial nur ältere Individuen umfasst, so scheinen mir die von ihm gefundenen Werte doch auffallend hoch. Ich habe selbst bei 5 Personen im Alter von 66—82 Jahren den Rest-N-Gehalt des Blutserums bestimmt; die Werte sind in der Tabelle nicht aufgeführt worden, da nur das Blutserum nicht aber die Cerebrospinalflüssigkeit untersucht wurde. Es waren dies nierengesunde Patienten, deren Blutdruck nicht mehr als 130 mm Hg betrug, und bei keinem derselben enthielt das Blutserum mehr als 35,1 mg Rest-N in 100 cm³. Gewiss sind diese 5 Fälle gar zu wenig, um als Grundlage zur sicheren Feststellung einer scharfen oberen Grenze der Rest-N-Schwankungen bei gesunden, alten Individuen dienen zu können; das Erforschen der genannte Grenze liegt aber ausserhalb des Gebietes meiner Arbeit, darum habe ich die Untersuchungen in der fraglichen Richtung nicht fortgesetzt. Ich halte es aber für ausgeschlossen, dass ich bei einer solchen Untersuchung mit der von mir angewandten Methodik so hohe Werte finden würde, dass sie dem von HOLWEG für Nierengesunden angegebenen Mittel von 51 mg in 100 cm³ entsprächen. Sicher trägt verschiedenartige Methodik die grösste Schuld an der schlechten Übereinstimmung von HOLWEGS Werten mit den

¹) FOLIN: cit. von FEIGL.

²) FEIGL: Arch. f. experiment. Pathol. und Pharmakol., Bd. 83, 1918.

meinigen. Auf Grund der Untersuchungen, die ich über die Anwendbarkeit meiner Methodik zu Rest-N-Bestimmungen ausgeführt habe, schliesse ich, dass die von mir ermittelten Werte des Blutserum-Rest-N, 22—35 mg in 100 cm³, den bei Gesunden im nüchternen Zustande vorkommenden Rest-N-Mengen im Blutserum entsprechen, mit Reservation für kleinere Schwankungen in der Grösse der Grenzwerte wegen der geringen Anzahl der untersuchten Fälle.

Der Rest-N-Gehalt der Cerebrospinalflüssigkeiten war 10,15 mg—17,12 mg kleiner als der der entsprechenden Blutsera, schwankte zwischen 11,09 mg und 19,11 mg in 100 cm³ und betrug vom Rest-N des Blutserums 42,6 %—64,3 %. Diese prozentische Schwankungen sind ziemlich gross. Wie aus der Tabelle ersichtlich ist, bestanden aber keine Beziehungen zwischen ihnen und Grösse des Blutserum-Rest-N.

Die genannten Befunde stehen mit den von ROSENBERG¹⁾ gemachten Beobachtungen über die Verteilung einiger Rest-N-Fractionen (Harnstoff, Kreatinin, Indikan) in den fraglichen Körperflüssigkeiten in Einklang. Meines Wissens gibt es aber in der Literatur keine Werte, die mit den von mir gefundenen ohne weiteres vergleichbar sind; die einzigen dieser Art, die herangezogen werden können, sind die von WOODS (l. c.) ermittelten. Seine Werte beziehen sich aber nicht auf Nierengesunde sondern auf Nierenkranke, was sie zu einem Vergleich weniger anwendbar macht. Da es indessen unter ihnen 4 Fälle gibt, die einen Rest-N-Gehalt des Blutserums zeigten, der dem von mir bei Nierengesunden gefundenen sehr nahe kommt, nämlich 23,81—35,70 mg in 100 cm³, kann ihre Erwähnung von Interesse sein. In diesen Fällen war der Rest-N der Cerebrospinalflüssigkeit 3,81 mg bis 8,92 mg kleiner als der des Blutserums, schwankte zwischen 17,85 mg und 27,35 mg in 100 cm³ und betrug vom Rest-N des Blutserums 66,6 %—83,9 %, Werte also, die sowohl absolut wie relativ entschieden höher sind als in meinen 10 Fällen. Da alle näheren Angaben über Woods' Fälle fehlen und auch methodologische Verschiedenheiten vorliegen, entzieht sich die Ungleichheit unserer Resultate einer näheren Erörterung.

¹⁾ ROSENBERG: Berl. klin. Wochenschrift., 1916, S. 1316.

Fälle von Nephrose.

Fall I.

H—m, E. M., 33 Jahre alt, Lehrer.

Anamnese: Immer gesund bis Oktober 1915, dannluetische Infektion. Nach dieser Zeit intermittierende Hg-Behandlung. Fühlte sich vollkommen wohl bis zum Frühjahr 1916, da er Drang zur Harnentleerung auch nachts verspürte. Im August desselben Jahres wurde Albumin (2 %) im Harn gefunden, weshalb die Hg-Behandlung ausgesetzt wurde. Patient wurde während eines Monats in einem Krankenhaus gepflegt, fühlte Schwäche, war aber nicht geschwollen. Kurz nach Verlassen des Krankenhauses stieg die Albuminmenge im Harn auf 12 %, war nach 2 Wochen aber wieder 2 %. War subjektiv gesund und besorgte seine Amtsgeschäfte bis Ende November 1916; dann begannen Kopfschmerzen, besonders im Hinterkopfe. Sie waren während der Nacht am schwersten. Am 5/XII fühlte er Schläffheit im linken Mundwinkel und Straffheit in der linken Gesichtshälfte und einige Tage später konnte er die linken Augenlider nicht schliessen.

Status praesens vom 10/XII 1916: Gut genährt. Keine sichtbaren Ödeme. Mässige Blässe der Haut. Kein Pleura-, Pericardial- oder Peritonealerguss.

Herz, Luugen, Leber und Milz ohne abnorme Befunde.

Vollkommene Paralyse des linken Facialis (Mundwinkel unbeweglich, kann die Augenlider nicht schliessen). Keine sichtbare Inkoordination der Augenbewegungen, aber Doppelbilder bei jeder extremen Blickrichtung. Pupillen ohne Bemerkung. Papillitis des linken Auges. Rechter Augenhintergrund ohne abnormen Befund. Übrige Cranialnerven vollkommen intakt. Keine motorischen Störungen von Seiten der Spinalnerven. Sensibilität überall normal. Patellar-, Fusssohlen- und Bauchreflexe normal. Keine Störungen der Blase oder des Mastdarms. Sensorium normal.

Lumbalpunktion: Druck 24—25 cm H₂O. Die Flüssigkeit vollkommen wasserklar, enthielt 60 lymphocytenähnliche Zellen in mm³. Nonne-Apelt pos., Wassermann pos.

Harn: Tagesmenge 1700 cm³, spezifisches Gewicht 1021, Albumin 2,5 %, NaCl 8 %.

Sediment: Enthält reichlich Zylinder, spärlich weisse Blutkörperchen, keine roten.

Blutdruck: 115/75 mm Hg.

Wassermann pos. im Blute.

Körpergewicht: 79,2 Kilo.

Rest-N-Bestimmung: Die Titrationen wurden mit N/100 Säure und Lauge ausgeführt.

100 cm ³ Blutserum enthielten	25,90 mg
100 cm ³ Cerebrospinalflüssigkeit enthielten .	14,00 »
Differenz	11,90 »
Der Rest-N der Cerebrospinalflüssigkeit be-	
trägt von dem des Blutserums	54,0 %

Der Wert des Blutserum-Rest-N ist das Mittel aus 2 Bestimmungen, jede auf 10 cm³, von denen die eine 2,587 mg gab, die andere 2,594 mg. Die Differenz zwischen beiden, 0,007 mg, beträgt 0,27 % vom Mittel. Der Wert des Rest-N in der Cerebrospinalflüssigkeit ist das Mittel aus 2 Bestimmungen; die eine auf 5 cm³ gab eine N-Menge von 0,702 mg. Der Grenzwert der Titrationsmethodik beträgt 0,72 % von dieser N-Menge; die andere auf 10 cm³ gab 1,397 mg N. Als Mittel beider Bestimmungen ergibt sich in 10 cm³ 1,400 mg Rest-N. Die Differenz zwischen beiden Bestimmungen, 0,007 mg, beträgt 0,50 % von diesem Mittel und 0,58 % von der Differenz zwischen dem Rest-N in 10 cm³ Blutserum und dem in 10 cm³ Cerebrospinalflüssigkeit.

28/XII Wasserversuch:

7—7,30	Uhr morgens	1000	cm ³	Wasser nüchtern	getrunken.
8	»	190	»	Harn spez. Gew.	1005
8,30	»	285	»	»	»
9	»	135	»	»	»
9,30	»	140	»	»	»
10	»	160	»	»	»
10,30	»	75	»	»	»
11	»	70	»	»	»
		1055	»	»	in 4 Stunden.

12 Stunden nach der Wasseraufnahme hatte der Harn eine Konzentration von 1031 erreicht.

Verlauf: in den ersten 12 Tagen nach der Krankenhausaufnahme war der Zustand von Seiten der Nieren im ganzen unverändert. Die Harnmenge wechselte zwischen 1300 und 1750 cm³, war meistens 1500 cm³ oder mehr mit einem spezifischen Gewicht von 1016—1022. Die Albuminmenge betrug 1,5—4 ‰ und die Kochsalzmenge 5,5—8,65 ‰, meistens über 7 ‰. Dann begann eine Zunahme des Harnalbumins, die nach 10 Tagen 12 ‰ erreichte, um dann wieder zu sinken und am Ende Januar 1917 die frühere Grösse von zirka 2,5 ‰ zu erreichen. Bei diesem Werte blieb die Eiweissausscheidung dann im grossen stehend. Die Harnmenge war mit wenigen Schwankungen die ganze Zeit hindurch unverändert, ebenso das spezifische Gewicht, das mit seltenen Ausnahmen 1019—1020 betrug. Die Kochsalzmenge wechselte zwischen 6 und 11 ‰, war meistens 7—8 ‰. Sichtbare Ödeme oder Höhlenwassersucht traten niemals auf. Der Blutdruck überstieg niemals 120 mm Hg.

Die Nervensymptome schwanden rasch bei antiluetischer Behandlung und schon anfang Januar 1917 war Patient ohne objektive

Störungen von Seiten des Nervensystems. Am 10/III 1917 verliess Patient die Klinik, subjektiv gesund aber mit noch bestehender objektiver Nierenstörung.

Fall II.

A—n, G., 23 Jahre alt, Landwirt.

Anamnese: Als Kind immer gesund. Erkrankte während des Militärdienstes im Februar 1917 an rechtseitiger Pneumonie und wurde deswegen 5 Monate in einem Krankenhause gepflegt. War die ganze Zeit bettlägrig, hatte Fieber und reichlichen Auswurf. War nach Verlassen des Krankenhauses während 2 Monaten zu Hause bettlägrig; von einem Arzte wurde rechtseitiges Pleuraempyem diagnostiziert, das wurde entleert, wonach Patient vollkommen gesund wurde und wie vorher arbeiten konnte. Mitte November 1918 erkrankte Patient wieder; er hatte ab und zu Frösteln, fühlte sich matt und bemerkte, dass die rechte Brusthälfte allmählich an Umfang zunahm. Nach einiger Zeit wurde zum zweiten Mal ein rechtseitiges Pleuraempyem diagnostiziert, und Patient wurde bettlägrig. Am 11/II 1919 kam Patient in die hiesige medizin. Klinik.

Status praesens vom 11/II 1919: Sehr mager und kräftlos. Ödeme in beiden Füßen. Übrigens keine Ödeme. Temperatur 38,3.

Herz: nichts abnormes.

Lungen: Symptome eines rechtseitigen Pleuraergusses; am folgenden Tage wurde Punktion gemacht, wobei 350 cm³ dickflüssiges Exsudat entleert wurde, das reichlich Streptokokkenketten enthielt. Kein Auswurf.

Bauchorgane: nichts abnormes.

Blutdruck: 90/50 mm Hg.

Harn: Tagesmenge nicht gemessen. Albumin 11 %. Das Sediment enthielt reichlich Leukozyten und Zylinder und vereinzelte rote Blutkörperchen.

12/II: Lumbalpunktion und Venaesektion.

Rest-N.Bestimmung: Zu den Titrationen wurden N/100 Säure und Lauge verwendet.

100 cm ³ Blutserum enthielten	31,08 mg
100 cm ³ Cerebrospinalflüssigkeit enthielten .	18,34 »
Differenz	12,74 »
Der Rest-N der Cerebrospinalflüssigkeit beträgt von dem des Blutserums	59,0 %

Der Wert des Blutserum-Rest-N ist das Resultat aus 2 Bestimmungen, jede auf 10 cm³, die bis auf dem dritten Dezimale gleich grosse Werte gaben; der Grenzwert der Titrationsmethodik beträgt 0,16 % der gefundenen N-Menge. Der Wert des Rest-N in der Cerebrospinalflüssigkeit ist das Resultat einer Bestimmung auf 10 cm³; der Grenzwert der Titrationsmethodik beträgt 0,27 % der gefundenen

N-Menge und von der Differenz zwischen der Rest-N-Menge in 10 cm³ Blutserum und der in 10 cm³ Cerebrospinalflüssigkeit 0,40 %.

Verlauf: Der Allgemeinzustand blieb während des kurzen Krankenhausaufenthaltes unverändert. Die Harnmenge betrug 750—1000 cm³, war einmal nur 500 cm³, mit einem spez. Gewichte von 1016—1017. Die Albuminmenge sank sehr schnell und betrug am 15/II 0,3 %.

Am 18/II wurde Patient wegen seines Pleuraempyems in die chirurgische Klinik übergeführt. Dort wurde Rippenresektion ausgeführt. Am 28/II starb Patient. Die Sektion ergab: Nephrosis; Peribronchitis tuberkulosa pulmonum amborum; Empyema pleurae bilateralis; Abscessus subcutaneus; Tuberkulosis disseminata hepatis et lienis; Amyloidosis organorum.

Fall III.

S—n, C. O., 28 Jahre alt, Ingeniör.

Anamnese: Gesund bis 1913. Wurde dann luetisch infiziert. Hg-Behandlung begann kurz nach der Infektion. Im August 1915 wurde wegen der Hg-Behandlung der Harn untersucht und enthielt 7 % Albumin. Er fühlte sich vollkommen gesund und war nicht geschwollen. Patient hat während der 2 letzten Monate bevor der Krankenhausaufnahme das Bett gehütet.

Status praesens vom 14/X 1915: Kräftig gebauter Mann in gutem Ernährungszustande.

Fühlt sich vollkommen gesund und kräftig.

Brust- und Bauchorgane ohne abnormen Befund. Keine Höhlenwassersucht.

Augenhintergrund normal.

Blutdruck 135/85 mm Hg.

Harn: Tagesmenge 2250 cm³, spez. Gewicht 1017. Albumin 5 %, NaCl 0,59 %, N 1,59 %.

Sediment: Reichlich Zylinder. Vereinzelte weisse Blutkörperchen. Keine roten Blutkörperchen.

Patient trank am 16/X morgens nüchtern 1 Liter Wasser. Eine Stunde nach der Einnahme Erbrechen. Später wollte er einen neuen Wasserversuch nicht durchmachen. Verlauf: Der Allgemeinzustand und das subjektive Befinden waren während des ganzen Krankenhausaufenthaltes gut. Ödeme traten nie auf. Die Albuminmenge des Harns stieg auf 8 % und blieb bei diesem Werte stehend, nur vereinzelt Male erreichte sie die Höhe von 10 %. Das Sediment blieb unverändert und rote Blutkörperchen waren niemals zu finden. Die Kochsalzmenge des Harns wechselte zwischen 5,265 und 8,584 g pro die mit einer durchschnittlichen Konzentration von 4,2 %. Die Stickstoffausscheidung durch den Harn schwankte zwischen 10,53 und 23,05 g täglich mit einer durchschnittlichen Konzentration von 1,09 %.

5/XI. Rest-N-Bestimmung: Die Titrationen wurden mit N/10 Säure und Lauge ausgeführt.

100 cm ³ Blutserum enthielten	32,2 mg
100 cm ³ Cerebrospinalflüssigkeit enthielten .	22,1 »
Differenz	10,1 »
Der Rest-N der Cerebrospinalflüssigkeit be- trägt von dem des Blutserums	68,6 %

Der Wert des Blutserum-Rest-N ist das Resultat aus 2 Bestimmungen, jede auf 10 cm³ die bis auf dem zweiten Dezimale gleich grosse Werte gaben. Der Grenzwert der Titrationsmethodik beträgt 1,7 % der gefundenen N-Menge. Der Wert des Rest-N in der Cerebrospinalflüssigkeit ist das Resultat einer Bestimmung; der Grenzwert der Titrationsmethodik beträgt 2,5 % der gefundenen N-Menge und 5,5 % von der Differenz zwischen dem Rest-N des Blutserums und dem der Cerebrospinalflüssigkeit.

Der Blutdruck, der bei der ersten Untersuchung 135 mm Hg betrug, überstieg bei später wiederholten Messungen nicht 125 mm.

Am 16/XI verliess Patient das Krankenhaus.

Fall IV.

P—n, A. G., 28 Jahre alt. Tischler.

Anamnese: Vorher immer gesund. Wurde im August 1917 luetisch infiziert. Seitdem intermittierende Hg-Behandlung; die letzte Behandlung Anfang September 1918. Ende Oktober bemerkte Patient, dass die Unterschenkel geschwollen waren. Die Schwellung nahm zu, und Anfang November wurde Patient von einem Arzte untersucht, dieser fand 6 % Albumin im Harn. Der Harn ist vorher mehrmals untersucht worden und enthielt niemals Albumin. Am 8/XI 1918 kam Patient in die hiesige medizin. Klinik.

Status praesens vom 8/XI 1918: Mager. Keine Ödeme. Hautfarbe blass. Fühlt sich vollkommen gesund. Temperatur 36,6.

Herz: nichts abnormes.

Blutdruck: 100/65 mm Hg.

Lungen: nichts abnormes; keine Hölenwassersucht.

Bauchorgane: nichts abnormes; Ascites nicht nachweisbar.

Augenhintergründe: normal. Wassermann im Blute negativ.

Harn: Tagesmenge 2000 cm³. Spez. Gewicht 1010. Albumin 4 %. NaCl 5,3 %. Das Sediment enthält spärlich Leukozyten. Keine roten Blutkörperchen; keine Zylinder.

10/XI: Rest-N im Blutserum: 22,4 mg in 100 cm³.

15 XI: Wasserversuch: Die unmittelbar vor dem Wassertrinken gelassene Harnportion hatte ein spez. Gewicht von 1012.

7 Uhr morgens	1000 cm ³ Wasser nüchtern getrunken.
7,30 »	» 190 » Harn spez. Gewicht 1005
8 »	» 430 » » » 1004
8,30 »	» 400 » » » 1005
9 »	» 90 » » » 1010
9,30 »	» 30 » » »

10 Uhr	20 cm ³ Harn	
10,30 »	55 » »	spez. Gewicht 1012
11 »	40 » »	» » 1017

1255 cm³ Harn nach 4 Stunden.

Nach 12 Stunden waren 1610 cm³ Harn abgesondert und das spez. Gewicht hatte den Wert von 1029 erreicht.

Verlauf: Der anfangs gute Allgemeinzustand blieb unverändert und Patient hatte keine subjektiven Beschwerden. Ödeme traten nicht auf.

Die Harnmengen betrugen während der 2 ersten Wochen mehr als 2000 cm³, sanken später und betrugen bis Anfang Dezember 1500—2000 cm³, stiegen so wieder und waren mit wenigen Ausnahmen bis Ende des Krankenhausaufenthaltes 2000 cm³ und darüber. Das spez. Gewicht schwankte zwischen 1006 und 1029, war meistens um 1010. Die Albuminmenge betrug 3—5%; vereinzelt Male waren 7—8% Albumin zu finden und einmal war der Wert 12%, um am folgenden Tage wieder die gewöhnliche Höhe zu zeigen. Die NaCl-Konzentration schwankte zwischen 0,75 und 6%. Das Sediment war immer spärlich und enthielt immer Leukozyten und Zylinder, niemals aber rote Blutkörperchen.

Der Blutdruck überschritt niemals 100 mm Hg.

17/I 1919: Wasserversuch: Die unmittelbar vor dem Wassertrinken gelassenen Harnportion hatte ein spez. Gewicht von 1022.

7 Uhr morgens	1000 cm ³ Wasser nüchtern	getrunken.
7,30 »	100 » Harn	spez. Gewicht 1005
8 »	325 » »	» » 1003
8,30 »	350 » »	» » 1003
9 »	40 » »	» » 1010
10 »	55 » »	» » 1010
11 »	105 » »	» » 1011

975 cm³ Harn nach 4 Stunden.

Nach 12 Stunden waren 1200 cm³ Harn abgesondert und das spez. Gewicht hatte den Wert von 1028 erreicht.

8/II: Lumbalpunktion und Venaesektion.

Rest-N-Bestimmung: Zu den Titrationen wurden N/100 Säure und Lauge verwendet.

100 cm ³ Blutserum	enthielten	33,06 mg
100 cm ³ Cerebrospinalflüssigkeit	enthielten	16,05 »
Differenz		17,01 »
Der Rest-N der Cerebrospinalflüssigkeit be-		
trägt von dem des Blutserums		48,5 %

Der Wert des Blutserum-Rest-N ist das Mittel aus 2 Bestimmungen, jede auf 10 cm³, von denen die eine 3,304 mg gab, die andere 3,308 mg; der Grenzwert der Titrationsmethodik beträgt 0,15 % vom Mittel aus beiden. Der Wert des Rest-N in der Cerebrospinalflüs-

sigkeit ist das Resultat einer Bestimmung auf 10 cm^3 ; der Grenzwert der Titrationsmethodik beträgt 0,31 % der gefundenen N-Menge und 0,29 % von der Differenz zwischen der Rest-N-Menge in 10 cm^3 Blutserum und der in 10 cm^3 Cerebrospinalflüssigkeit.

Am 11/III 1919 verliess Patient das Krankenhaus subjektiv gesund, aber mit noch bestehender Nierenstörung.

Fall V.

F—n. K. F.. 63 Jahre alt, Arbeiter.

Anamnese: Immer gesund bis zum Frühjahr 1914. Wurde dann schwer allgemeinkrank ohne lokale Symptome. Wurde in ein Krankenhaus gebracht und weilte dort 14 Tage. Während dieser Zeit wechselte die Albuminmenge im Harne zwischen 0,5 und 1 %. Im Sedimente Zylinder und vereinzelte Leukozyten aber keine roten Blutkörperchen. Keine Blutdruckerhöhung, keine Ödeme. Beim Verlassen des Krankenhauses enthielt der Harn noch Albumin. Patient fühlte sich aber gesund und arbeitsfähig wie vorher. Während des Sommers 1914 hatte er wiederholtes Nasenbluten, das jedesmal lange dauerte, und zur selben Zeit begann er an Kopfschmerzen zu leiden, die gewöhnlich morgens am stärksten waren. Februar 1915 wurde er allmählich schwach und beim Arbeiten leicht ermüdet; die Kopfschmerzen fahren fort wie vorher. Von einem Arzte wurde Albumin im Harne gefunden und Patient lag einige Wochen zu Bett. Begann wieder zu arbeiten, fühlte sich aber nicht gesund. Der Zustand verschlimmerte sich und im September wurde Patient wieder ins Krankenhaus gebracht. Der Zustand war derselbe wie beim vorigen Krankenhausaufenthalte, die Albuminmenge 1 % oder minder, keine Blutdruckerhöhung, keine Ödeme. Nach 6 Wochen verliess er das Krankenhaus, hat seit dieser Zeit aber des allgemeinen Schwächegefühls und der Kopfschmerzen wegen nicht arbeiten können. Er ist niemals geschwollen gewesen, hat nicht an Magen-Darmsymptome oder Herzbeschwerden gelitten.

Status praesens vom 16 XII 1915: Kräftig gebauter, älterer Mann mit gutem Ernährungszustande. Keine sichtbaren Ödeme. Keine Dyspnoe. Sensorium normal. Hat mässige Kopfschmerzen, fühlt sich aber übrigens gut.

Brust und Bauchorgane ohne abnormen Befund. Keine Höhlenwassersucht.

Augenhintergrund normal.

Blutdruck: 110 65 mm Hg.

Harn: Tagesmenge 2000 cm^3 , spez. Gewicht 1010. Albumin 0,5 %, NaCl 4 %.

Sediment: Spärlich Zylinder und weisse Blutkörperchen. Vereinzelte Male war ein einziges rotes Blutkörperchen im Gesichtsfelde sichtbar.

Rest-N-Bestimmung: Die Titrationen wurden mit N 10 Säure und Lauge ausgeführt.

100 cm ³ Blutserum enthielten	35,0 mg
100 cm ³ Cerebrospinalflüssigkeit enthielten .	19,6 »
Differenz	15,4 »
Der Rest-N der Cerebrospinalflüssigkeit be-	
trägt von dem des Blutserums	56,0 %

Der Wert des Blutserum-Rest-N ist das Resultat aus 2 Bestimmungen jede auf 10 cm³, die bis auf dem zweiten Dezimale gleich grosse Werte gaben; der Grenzwert der Titrationsmethodik beträgt von der gefundenen N-Menge 1,6 %. Der Wert des Rest-N in der Cerebrospinalflüssigkeit ist das Resultat einer Bestimmung auf 10 cm³; der Grenzwert der Titrationsmethodik, beträgt 2,8 % der gefundenen N-Menge und 3,6 % von der Differenz zwischen dem Rest-N in 10 cm³ Blutserums und dem in 10 cm³ Cerebrospinalflüssigkeit.

14/I 1916 Wasserversuch.

7—7,15	Uhr Morgens	1000 cm ³	Wasser nüchtern	getrunken.
7,30	Uhr Morgens	45 cm ³	Harn. spez. Gewicht	1018
8	»	115 »	»	1008
8,30	»	45 »	»	1006
9	»	30 »	»	1006
9,30	»	95 »	»	1006
10	»	50 »	»	1005
10,30	»	150 »	»	1005
11	»	100 »	»	1006

630 cm³ Harn nach 4 Stunden.

Nach 7 Stunden hatte Patient 995 cm³ Harn gelassen und nach 8 Stunden hatte der Harn die frühere Konzentration von 1018 wieder erreicht.

Verlauf: Während des ganzen Krankenhausaufenthaltes war der objektive Zustand unverändert. Die Kopfschmerzen schwanden aber Patient fühlte sich die ganze Zeit hindurch schwach. Die Harnmenge wechselte zwischen 800 und 2000 cm³, gewöhnlich betrug sie 1200—1300 cm³. Nur bei der ersten Untersuchung wurden rote Blutkörperchen im Sedimente gefunden; dasselbe war übrigens die ganze Zeit hindurch unverändert. Die Albuminmenge war 0,5—1 ‰, ganz unvermutet erreichte sie an einzelnen Tagen höhere Werte, 3,75—5—7,5 ‰, um in den folgenden Tagen wieder die gewöhnliche Höhe von 0,5—1 ‰ zu haben. Die Kochsalzmenge wechselte zwischen 4 und 9 ‰, war gewöhnlich 7—8 ‰. Das spez. Gewicht 1010—1027, gewöhnlich um 1020. Ödeme oder Höhlenwassersucht traten nicht auf und der Blutdruck überstieg niemals 110 mm Hg.

16/II Rest-N-Bestimmung: Die Titrationen wurden mit N¹⁰ Säure und Lauge ausgeführt.

100 cm ³ Blutserum enthielten	37,8 mg
100 cm ³ Cerebrospinalflüssigkeit enthielten .	19,6 »
Differenz	18,2 »
Der Rest-N der Cerebrospinalflüssigkeit be-	
trägt von dem des Blutserums	51,8 %

Der Wert des Blutserum-Rest-N ist das Resultat aus 2 Bestimmungen, jede auf 10 cm^3 die bis auf dem zweiten Dezimale gleich grosse Werte gaben. Der Grenzwert der Titrationsmethodik beträgt 1,4 % der gefundenen N-Menge. Der Wert des Rest-N in der Cerebrospinalflüssigkeit ist das Resultat einer Bestimmung auf 10 cm^3 ; der Grenzwert der Titrationsmethodik beträgt 2,8 % der gefundenen N-Menge und 3,0 % von der Differenz zwischen dem Rest-N in 10 cm^3 Blutserums und dem in 10 cm^3 Cerebrospinalflüssigkeit. Am 21/II verliess Patient das Krankenhaus. Er fühlte sich noch schwach, hatte aber keine Kopfschmerzen. Harnbefund wie vorher.

Fall VI.

J—n. B., 17 Jahre alt, Mädchen.

Anamnese: Im grossen ganzen gesund bis Dezember 1914; dann geschwollen im Gesicht, fühlte sich aber nicht krank. Etwas später auch die Unterschenkel geschwollen. In Februar 1915 wurde Patient nach einer Erkältung krank; sie hustete, der Auswurf war reichlich und sie wurde sehr schwach. Im Harn wurde Albumin gefunden und sie war während kurzer Zeit bettlägrig. Die Ödeme gingen zurück, ebenso die Albuminmengen; etwas später nach einer neuen Erkältung stieg das Harnalbumin wieder, sie hustete mehr als vorher, die Kräfte nahmen ab und sie magerte sehr ab.

Status praesens vom 19/VI 1915: Sehr mager und mit blasser Hautfarbe. Hustet viel und hat Kopfschmerzen. Ödeme in den Füßen, Unterschenkeln und im Gesicht. Mässige Dyspnoe. Keine Cyanose. Körpergewicht 38,2 Kilo. Temperatur 38,9.

Herz: Grenze nach links 1 cm ausserhalb der Mamillarlinie; keine Vergrösserung nach rechts. Systolisches Blasengeräusch, am stärksten hörbar über der Herzbasis. 2:ter Pulmonalston akzentuiert. Keine Arrhythmie.

Lungen: ausgebreitete tuberkulöse Veränderungen beider Lungen mit Cavernen.

Sputum: enthält Tuberkelbazillen in grosser Menge.

Bauch: eingesunken, schlaff, nicht druckempfindlich. Kein nachweisbarer Ascites.

Leber und Milz: nicht vergrössert.

Blut: Hämoglobin (Sahli) 50; rote Blutkörperchen 4,400,000.

Blutdruck: 105/65 mm Hg.

Harn: Tagesmenge 400 cm^3 ; spez. Gewicht 1010. Albumin 4 ‰. NaCl 1,5 ‰.

Sediment: Zylinder und weisse Blutkörperchen; keine roten Blutkörperchen. Keine Tuberkelbazillen.

Augenhintergründe: normal.

21/VI Rest-N-Bestimmung: Zu den Titrationen wurden N/10 Säure und Lauge verwendet.

100 cm ³ Blutserum enthielten	37,8 mg
100 cm ³ Cerebrospinalflüssigkeit enthielten .	18,2 »
Differenz	19,6 »
Der Rest-N der Cerebrospinalflüssigkeit be- trägt von dem des Blutserums	48,1 %

Der Wert des Rest-N im Blutserum ist das Resultat aus 2 Bestimmungen, jede auf 10 cm³, die bis auf dem zweiten Dezimale gleich grosse Werte gaben. Der Grenzwert der Titrationsmethodik beträgt 1,4 % der gefundenen N-Menge. Der Wert des Rest-N in der Cerebrospinalflüssigkeit ist das Resultat einer Bestimmung auf 10 cm³; der Grenzwert der Titrationsmethodik beträgt 3,0 % der gefundenen N-Menge und 2,8 % von der Differenz zwischen der Rest-N-Menge in 10 cm³ Blutserum und der in 10 cm³ Cerebrospinalflüssigkeit.

Ein Wasserversuch war nicht durchführbar.

Verlauf: Die Harnmengen waren die ganze Zeit hindurch 200—300 cm³ mit vereinzelten Ausnahmen, da sie 400—500 cm³ betrugen. Das spez. Gewicht war 1016—1021, die Albuminmengen 2—3 % und die Kochsalzmengen 1—2 %. Das Sediment blieb unverändert. Der Blutdruck überstieg nicht 105 mm Hg.

Der Zustand verschlimmerte sich rasch und nach 13-tägigem Krankenhausaufenthalte starb Patient am 1/VII.

Die Sektion ergab: (Nephritis chronica parenchymatosa); Tuberculosis pulmonum bilateralis; Degeneratio adiposa hepatis; Degeneratio amyloidea thyreoideæ; Defectus congenitalis septi ventriculorum cordis.

Fall VII.

A—n, C., 28 Jahre alt, verheiratet.

Anamnese: 16 Jahre alt erkrankte Patient an Angina. Einige Tage später schwoll das Gesicht stark an; der Harn war sehr spärlich und setzte einen braunen Bodensatz ab; Patient erbrach oft. Der Zustand besserte sich nicht und nach 2 Monaten wurde Patient einem Krankenhause überwiesen, wo sie 4 Monate weilte. Während dieser Zeit wechselten die Harnmengen zwischen 1500 und 2000 cm³ mit einem spez. Gewicht von 1012—1020. Die Albuminmenge betrug 1,5—2 %, auch beim Verlassen des Krankenhauses. Im Sedimente fanden sich Zylinder, Leukozyten und einige rote Blutkörperchen. Herz nicht vergrößert oder hypertrophisch. Bei Verlassen des Krankenhauses war Patient frei von Ödemen und fühlte sich ganz gesund. 1912, als sie im siebenten Monate schwanger war, fühlte sie sich sehr matt und kräftlos. Der Harn enthielt auch damals Albumin; Patient war aber nicht geschwollen. Sie wurde während der 2 letzten Monate vor Partus in einem Krankenhause gepflegt. Die Entbindung verlief normal und sie wurde subjektiv vollkommen gesund. August 1915 war sie wieder im siebenten Monate schwanger; sie wurde müde und hatte Kopfschmerzen und im Harne

wurde Albumin gefunden. Am 6/IX kam Patient wieder ins Krankenhaus; die Albuminmengen schwankten während des Krankenhausaufenthaltes zwischen 0,5 ‰ und 1 ‰. Die Augenhintergründe waren normal. Nach der Entbindung am 9/X, die normal verlief, machte Patient eine Pyelitis durch. Im Sedimente wurden keine Tuberkelbazillen gefunden. Patient hat niemals an Herzbeschwerden gelitten. Venerische Infektion wird verneint.

Status praesens vom 24/X 1915: Mager, mit blasser Hautfarbe. Keine Ödeme; keine Höhlenwassersucht. Klagt oft über Kopfschmerzen. Keine Dyspnoe; keine Cyanose.

Herz und Lungen: nichts abnormes.

Bauchorgane ohne abnormen Befund.

Augenhintergründe normal.

Blutdruck: 130/85 mm Hg.

Wassermann im Blute negativ.

Harn: Tagesmenge 800 cm³; spez. Gewicht 1020. Albumin 1 ‰. NaCl 6 ‰. Sediment: spärlich Zylinder, weisse Blutkörperchen und Epitelzellen; keine roten Blutkörperchen.

25/X Wasserversuch:

7—7,15	Uhr	morgens	1000	cm ³	Wasser nüchtern	getrunken.
8	»	»	305	»	Harn spez.	Gewicht 1019
8,30	»	»	190	»	»	» 1004
9	»	»	265	»	»	» 1003
9,30	»	»	210	»	»	» 1004
10	»	»	90	»	»	» 1007
11	»	»	80	»	»	» 1012

Während der 4 ersten Stunden nach dem Wassertrinken wurden also 1140 cm³ Harn entleert. Nach 8 Stunden waren 1310 cm³ entleert und die letzte Portion hatte ein spez. Gewicht von 1025.

24/X Rest-N-Bestimmung: Zu den Titrationen wurden N/10 Säure und Lauge verwendet.

100 cm ³	Blutserum	enthielten		38,5	mg
100 cm ³	Cerebrospinalflüssigkeit	enthielten		23,8	»
Differenz				14,7	»
Der Rest-N der Cerebrospinalflüssigkeit be-					
trägt von dem des Blutserums				61,8	%.

Der Wert des Blutserum-Rest-N ist das Resultat aus 2 Bestimmungen, jede auf 10 cm³, die bis auf dem zweiten Dezimale gleich grosse Werte gaben. Der Grenzwert der Titrationsmethodik beträgt 1,1 % der gefundenen N-Menge. Der Wert des Rest-N in der Cerebrospinalflüssigkeit ist das Resultat einer Bestimmung auf 10 cm³; der Grenzwert der Titrationsmethodik beträgt 2,3 % der gefundenen N-Menge und 3,7 % von der Differenz zwischen der Rest-N-Menge in 10 cm³ Blutserum und der in 10 cm³ Cerebrospinalflüssigkeit.

Verlauf: Der Zustand wurde allmählich besser. Patient wurde aber oft von Kopfschmerzen belästigt. Ödeme traten nie auf; das Kör-

pergewicht war während des Krankenhausaufenthaltes im grossen unverändert, um 54 Kilo. Die Harnmenge stieg nach 5 Tagen von 850 cm³ auf 1100 cm³ und schwankte später zwischen diesem Werte und 1520 cm³, nur vereinzelt betrug sie 700—900 cm³. Das spez. Gewicht betrug 1015—1024, die Albuminmenge 1—1,5% und die Kochsalzmenge 6—9%. Die tägliche N-Menge des Harns wechselte zwischen 11,4 und 17,4 g, einer N-Konzentration von 0,63%—1,38% entsprechend. Der Blutdruck, 130 mm Hg bei der ersten Untersuchung, überstieg bei späteren Messungen nicht 120 mm.

Beim Verlassen des Krankenhauses am 11/XII fühlte sich Patient gesund und nicht müde; der Harn enthielt aber noch Albumin und Sediment wie vorher.

Fall VIII.

P—n, K. A., 59 Jahre alt, Arbeiter.

Anamnese: Vor vielen Jahren wurde Patient wegen Lahmheit an dem linken Arme in einem Krankenhause mit Elektrizität behandelt und wurde vollkommen gesund. Vor 4 bis 5 Jahren begannen »asthmatische Beschwerden« mit viel Husten und zähem gelbgrünen Auswürfe. Die Atemnot steigerte sich zuweilen nachts bis zu »Erstickungsanfällen«. Während des letzten halben Jahres keine derartigen Anfälle aber dauernde Kurzatmigkeit. Seit 1 1/2 Monat sind die Beine geschwollen gewesen, was sie vorher niemals waren.

Status passens vom 4 V 1918: Etwas cyanotisch im Gesicht. Mässige Dyspnoe. Hustet oft. Starke Ödeme in den Unterschenkeln; übrigens keine palpablen Ödeme. Sensorium klar. Körpergewicht 64,2 Kilo. Temperatur 36,6.

Herz: nicht vergrösserpf; sehr dumpfe, reine Töne. Keine Akzentuation. Keine Arrhythmie. Puls 72.

Lungen: Perkussionsschall hypersonor, nicht gedämpft. Atemgeräusch stark stark hörbar mit verlängertem Exspirium. Überall grobblasige Rhonci und vereinzelte Rasselgeräusche.

Bauchorgane ohne abnormen Befund.

Blut: enthält 4 % eosinophile Leukozyten. Wassermann negativ.

Sputum: schleimig-eitrig; enthält Diplokokken aber keine Tuberkelbazillen.

Blutdruck: 105/65 mm. Hg.

Harn: Tagesmenge 2000 cm³; spez. Gewicht 1018. Albumin 6 %. NaCl 8,5 %.

Sediment: zahlreiche Zylinder verschiedener Art, spärliche Leukozyten. Keine roten Blutkörperchen.

Verlauf: Die Ödeme in den Unterschenkeln nahmen schnell ab; der Husten besserte sich. Die Harnmenge betrug während der ersten Woche 2000—3250 cm³, hielt sich dann zwischen 1250 und 1850 cm³ und betrug nur einmal 2200 cm³. Das spez. Gewicht schwankte zwischen 1015 und 1018. Die Albuminmengen betrugen 4—6 %. Das Sediment blieb unverändert.

Das Blutdruck überstieg niemals 110 mm Hg.

25/V Wasserversuch (nach Schwinden der palpablen Ödeme):

7—7,15	Uhr morgens	1000 cm ³	Wasser nüchtern getrunken.
7,30	»	50 »	Harn spez. Gewicht 1011
8	»	150 »	» » » 1006
8,30	»	260 »	» » » 1002
9	»	122 »	» » » 1005
9,30	»	40 »	» » » 1010
10	»	32 »	» » » 1010
10,30	»	35 »	» » » 1012
11	»	35 »	» » » 1012

724 cm³ Harn nach 4 Stunden.

27/V Rest-N-Bestimmung: Zu den Titrationen wurden N/100 Säure und Lauge verwendet

100 cm ³ Blutserum	enthielten	51,87 mg
100 cm ³ Cerebrospinalflüssigkeit	enthielten	26,60 mg
Differenz		25,27 mg
Der Rest-N der Cerebrospinalflüssigkeit	beträgt	
vom Rest-N des Blutserums		51,2 %.

Der Wert des Blutserum-Rest-N ist das Mittel aus 2 Bestimmungen, jede auf 10 cm³ von denen die eine 5,180 mg gab, die andere 5,194 mg. Die Differenz zwischen beiden, 0,014 mg, beträgt 0,25 % von dem Mittel aus beiden und 0,55 % von der Differenz zwischen der Rest-N-Menge in 10 cm³ Blutserum und der in 10 cm³ Cerebrospinalflüssigkeit. Der Wert des Rest-N in der Cerebrospinalflüssigkeit ist das Resultat einer einzigen Bestimmung auf 10 cm³; der Grenzwert der Titrationsmethodik beträgt 0,19 % der gefundenen N-Menge.

Am 28/V verliess Patient das Krankenhaus.

Fall IX.

K—n, K. A., 50 Jahre alt, Kaufmann.

Anamnese: Hat 5 gesunde Kinder; das jüngste ist 6 Jahre alt. Selbst ist er immer gesund gewesen bis Herbst 1913; dann Schmerzen im Bauche, besonders im Epigastrium. Oft Erbrechen. Stuhl abwechselnd dünn und fest. Von einem Arzte wurde »Magenkatarrh« diagnostiziert, und gleichzeitig wurde Albumin in kleinen Mengen im Harn gefunden. Wurde allmählich besser und fühlte sich gesund und arbeitsfähig bis Dezember 1913. Füsse und Beine dann geschwollen, Schwäche und Kurzatmigkeit stellten sich ein. Im Harn wurde Albumin gefunden. War während 14 Tage bettlägrig; der Zustand besserte sich schnell, Ödeme und ebenso die Kurzatmigkeit schwanden. Arbeitete dann wie gewöhnlich bis Dezember 1914; dann kamen die Ödeme in den Beinen zurück, ebenso die Dyspnoe. Auch diesmal wurde Albumin im Harn gefunden. Von einem Arzte wurde Digitalis verordnet und die Symptome schwanden rasch. Im August 1915 kamen sie zurück und diesmal schwoll auch der Bauch. Die Harnmengen waren gross und 4-5-Mal nachts musste

er dass Wasser lassen. Wurde allmählich sehr schwach und ist seit Anfang September bettlägrig gewesen. Zuweilen Kopfschmerzen. Keine Magen-Darmsymptome. Luetische Infektion wird verneint.

Status praesens vom 18/IX 1915: Allgemeinzustand sehr schlecht. Hautfarbe blass, nicht ikterisch. Starke Ödeme in den Beinen, Füßen und in der Bauchhaut. Mässiger Erguss in den beiden Pleurahöhlen. Ascites. Gesicht nicht ödematös. Fühlt sich sehr schwach. Körpergewicht 69 Kilo. Temperatur afebril.

Herz und Lungen ohne abnormen Befund.

Bauch: stark aufgetrieben, gespannt, nicht druckempfindlich. Umfang in der Nabelhöhe 102 cm. Leber und Milz nicht vergrößert.

Nervensystem ohne abnormen Befund.

Blut: Hämoglobin (Sahli) 90. Rote Blutkörperchen 4,900,000. Wassermann positiv.

Augenhintergründe: normal.

Blutdruck: 135/90 mm Hg.

Harn: Tagesmenge 2100 cm³, spez. Gewicht 1012. Albumin 3‰. NaCl 2‰; Gallenfarbstoffreaktion negativ. Urobilinreaktion positiv. Sediment: reichlich Zylinder, Epitelzellen und Leukozyten. Keine roten Blutkörperchen.

18/IX Laparocentes: 7500 cm³ dünnflüssiger Ascites wurden entleert. Spez. Gewicht 1010; Albumin 6‰; NaCl 6,3‰.

28/IX Wasserversuch:

7—7,30	Uhr morgens	1000	cm ³	Wasser nüchtern getrunken.	
8	»	106	»	Harn spez. Gewicht	1010
9,30	»	86	»	»	1010
11	»	90	»	»	1011
282 cm ³ Harn in 4 Stunden.					

5/X Rest-N-Bestimmung: Zu den Titration wurden N/10 Säure und Lauge verwendet.

100 cm ³ Blutserum	enthielten	137,1 mg
100 cm ³ Cerebrospinalflüssigkeit	enthielten	110,8 mg
Differenz		26,3 mg
Der Rest-N der Cerebrospinalflüssigkeit beträgt		
von dem des Blutserums		80,8 %.

Der Wert des Blutserum-Rest-N ist das Mittel aus 2 Bestimmungen, jede auf 10 cm³, von denen die eine 13,69 mg gab, die andere 13,74 mg. Die Differenz zwischen beiden, 0,04 mg, ist kleiner als der Grenzwert der Titrationsmethodik, der von dem Mittel aus beiden 0,40 % beträgt. Der Wert des Rest-N in der Cerebrospinalflüssigkeit ist das Mittel aus 2 Bestimmungen, jede auf 10 cm³, von denen die eine 11,06 mg gab, die andere 11,10 mg. Der Grenzwert der Titrationsmethodik beträgt 0,50 % von dem Mittel aus beiden, und 2,1 % von der Differenz zwischen der Rest-N-Menge in 10 cm³ Blutserum und der in 10 cm³ Cerebrospinalflüssigkeit.

Verlauf: Der Zustand wurde allmählich schlechter; die Schwäche

nahm zu und Patient konnte nicht ohne Stütze stehen. Die Ödeme wurden sehr gross, besonders in der unteren Körperhälfte. Die Harnmengen wechselten zwischen 1500 und 2100 cm³, betrugen meistens um 1700 cm³ mit Ausnahme der letzten Tage ante mortem, da sie unter 1000 cm³ sanken; das spez. Gewicht war 1009—1013; die Albuminmengen 2—3,5 ‰, nur einmal 5 ‰; Kochsalz 1,5—4 ‰. Das Sediment war die ganze Zeit hindurch unverändert und ziemlich reichlich. Der Blutdruck überstieg niemals 135 mm. Hg., und betrug bei wiederholten Messungen 125—130 mm.

Während der letzten Tage ante mortem war Patient vollkommen unnebelt, der Bauch nahm an Umfang zu, wurde am 21/X sehr gespannt und schmerzhaft. Mors am 22/X.

Die Sektion ergab: (Nephritis chronica parenchymatosa cum induratione); Peritonitis fibrinosa acuta; Aortitis luetica incipiens; Hyaloseritis hepatis cum compressione hepatis; Phlebitis luetica(?); Gastritis chronica mucosa.

Untersuchung der Nieren (Dr. H. Berglund): Die Niere weist hochgradige diffuse Veränderungen auf. Im grossen ganzen kann man Gebiete ohne oder mit nur unbedeutenden interstitiellen Veränderungen unterscheiden und solche mit bedeutenden Veränderungen.

In den ersteren sind die Tubuli überall erweisert, zeigen teilweise eine unregelmässige Form. Gewöhnlich ist das Epithel niedrig, doch nicht ausgeprägt häutchenförmig. Bei anderen Tubuli wiederum ist ein hohes Epithel mit hochgradiger hyalin-tropfiger Entmischung beibehalten. In den Lumina nur einzelne hyaline und Epithelzylinder. In diesen Gebieten eine unbedeutende und uncharakteristische Vermehrung des interstitiellen Gewebes.

Im Gegensatz hierzu weisen andere Gebiete eine hochgradige und zellenreiche Vermehrung dieses Gewebes mit reichlichen feinen Gefässen auf, jedoch ist die normale Nierenstruktur vollständig verschwunden. Ein Teil Tubuli werden angetroffen und zeigen am ehesten verdrängte Lumina, bekleidet mit einem halbhohen, gerundeten Epithel. Die Herde zeigen unter Berücksichtigung ihrer Genesis keine deutliche Beziehung zu den Gefässen, am nächsten zu den aa. interlobulares.

In diesen Herden liegen die Glomeruli dichter als normal, weisen hochgradige Veränderungen auf. Ein Teil ist ganz zu strukturlosen hyalinen Bällchen verwandelt. Andere weisen eine verschieden progrediente amyloide Degeneration der Glomerulischlingen auf, die wie grobe, zellarme Bälchen aussehen. Gewöhnlich haben die ein-(und aus-)tretenden Arteriolae die hochgradigste Amyloidablagerung mit einer gewöhnlich vielfach verdickten Wand. Hübsche histochemische Amyloidreaktion. Die Glomeruluskapsel um diese Glomeruli ist überall erhalten, weist aber durchwegs eine Verdickung und Hyalinisierung auf. Auch in den Gebieten ohne stärkeren interstitiellen Veränderungen sind nahezu alle Glomeruli verändert, haben eine amyloide Degeneration in verschiedenen Stadien und mit wechselnder Kernar-

mut. Im allgemeinen sind die Glomeruli nicht so vollgepropft mit Amyloid wie im Fall X, ein verschieden grosser Kapselraum ist erhalten, bisweilen nur spaltenförmig. Die Kapsel weist keine oder eine unbedeutende Verdickung auf, ihr Epithel ist überall vorhanden. Nirgends irgendwelche echten inflammatorischen Glomeruliten mit Verlötungen usw.

Ausser der Amyloiddegeneration zeigen die Gefässe keine charakteristischen Veränderungen. In der Niere, sei es interstitiell oder interzellulär nur unbedeutend doppelbrechende Substanz. Die Nierenkapsel weist hie und da eine geringe Zellenvermehrung und eine intimere Verbindung mit den darunterliegenden interstitiellen Herden auf, aber ohne narbige Einschnürung über demselben. Die ganze Kapsel ist unbedeutend oder gar nicht verdickt.

Pathologisch-anatomische Diagnose: Chronische Nephrose mit Herden von interstitiellen Veränderungen und ausgeprägter amyloider Degeneration.

Fall X.

B—m, E., 28 Jahre alt, Verheiratet.

Anamnese: Während der Jugend gesund. Gebar 22 Jahre alt einen ausgetragenen, aber toten Foetus und vor 2 Jahren ein gesundes Kind. Später wiederholte Uterinblutungen, die nach Curettage aufhörten. Gleichzeitig waren die Unterschenkel geschwollen und Albumin wurde im Harn gefunden; wieviel ist nicht bekannt. Während 3 Monate wurde Patient in einem Krankenhause gepflegt. Beim Verlassen desselben war sie frei von Ödemen, fühlte sich aber schwach. Nach kurzer Zeit schollen die Unterschenkel wieder, was sie seitdem immer gewesen sind. Seit Frühling 1915 Verschlimmerung; die Ödeme breiteten sich über das Gesicht und den ganzen Körper aus. Die Schwäche nahm zu und seit Sommer 1915 hat Patient das Bett gehütet. Während der letzten Monate hat sie an Durchfällen gelitten. Keine Herzbeschwerden, keine Kopfschmerzen. Luetische Infektion wird verneint.

Status praesens vom 1/X 1915: Schlechter Allgemeinzustand. Starke Ödeme des ganzen Körpers. Hautfarbe sehr blass. Keine Cyanose, keine Dyspnoe.

Herz und Lungen ohne abnormen Befund. Doppelseitiger Hydrothorax.

Bauch stark aufgetrieben. Deutlicher Ascites. Leber und Milz nicht vergrössert.

Nervensystem ohne Bemerkung.

An der Innenseite des rechten Oberschenkels ist ein flachhandgrosses hartes, nicht ulceriertes Infiltrat des Cutis und Subcutis vorhanden, es soll 3—4 Monate bestanden haben und ist nicht druckempfindlich.

Wassermanns Reaktion im Blute positiv.

Augenhintergründe normal.

Blutdruck 110/80 mm. Hg.

Harn: Tagesmenge 400 cm³, spez. Gewicht 1018. Albumin 7 %. NaCL 1 %.

Sediment: Reichlich Zylinder. Weisse Blutkörperchen; keine roten.

3/X Rest-N-Bestimmung: Zu den Titrationen wurden N/10 Säure und Lauge verwendet.

100 cm ³ Blutserum enthielten	323,0 mg
100 cm ³ Cerebrospinalflüssigkeit enthielten . .	298,2 mg
Differenz	24,8 mg
Der Rest-N der Cerebrospinalflüssigkeit beträgt	
von dem des Blutserums	92,3 %.

Der Wert des Blutserum-Rest-N ist das Mittel aus 2 Bestimmungen, jede auf 10 cm³, von denen die eine 32,27 mg gab, die andere 32,34 mg. Die Differenz zwischen beiden, 0,07 mg beträgt 0,21 % von dem Mittel aus beiden, und 2,8 % von der Differenz zwischen der Rest-N-Menge in 10 cm³ Blutserum und der in 10 cm³ Cerebrospinalflüssigkeit. Der Wert des Rest-N in der Cerebrospinalflüssigkeit ist das Resultat einer Bestimmung auf 10 cm³; der Grenzwert der Titrationsmethodik beträgt 0,18 % der gefundenen N-Menge.

Körpergewicht: 56 Kilo.

Verlauf: Die Schwäche der Patientin nahm allmählich zu, sie hatte jeden Tag Kopfschmerzen und erbrach zuweilen. Die Harnmengen sanken während einiger Tage von 900 cm³ auf 400—500 cm³. Die Albuminmengen schwankten zwischen 12 und 24 % und waren meistens um 18 %. Das spez. Gewicht betrug mit wenigen Ausnahmen 1018 und die Kochsalzmengen 1—1,5 %. Nur 2 Tage erreichten sie 2 bzw. 3 %. Das Sediment war die ganze Zeit hindurch unverändert. Der Blutdruck überstieg niemals 110 mm Hg.

14/X Wasserversuch:

7—7,30	Uhr morgens	1500 cm ³	Wasser nüchtern getrunken.
8,45	»	50	» Harn spez. Gewicht 1018
9,15	»	7,5	» » » —
9,45	»	42	» » » 1009
10,15	»	31	» » » 1014
1,10	»	50	» » » 1013
3,15	»	28	» » » 1016
5,20	»	55	» » » 1015
7	»	23	» » » 1015

286,5 cm³ Harn in 12 Stunden.

Während der 5 letzten Tage ante mortem sank die Harnmenge, die Ödeme nahmen zu, der Allgemeinzustand verschlechterte sich und Patient wurde sehr schwach. Am 17/X wurde der Bauch gespannt und sehr druckempfindlich. Jede explorative Palpation war der Schmerzen und der ausgiebigen Ascites wegen unmöglich. Tem-

peratur afebril, Puls 84, weich, rhythmisch. An eine Laparatomic war in Anbetracht des schlechten Zustandes nicht zu denken. Mors am 18/X morgens.

Die Sektion ergab: (Nephritis chronica parenchymatosa); Ascites; Anasarca; Gumma cutis; Hepar lobatum syphiliticum; Phlebitis syphilitica venae portae; Ulcus chronicum curvaturae minoris ventriculi perforans cum peritonitide diffusa.

Untersuchung der Nieren (Dr. H. Berglund): Die Niere weist in ihren sämtlichen verschiedenen Elementen hochgradige diffuse Veränderungen auf.

Die Glomeruli sind überall vergrössert, mit reichlichen strukturlosen Massen angefüllt, welche charakteristische Amyloidreaktionen geben. Die Kapsel ist stark gespannt, gewöhnlich nicht verdickt, ihr dünnes Epithel überall beibehalten. Nirgends grösserer freier Raum zwischen Kapsel und den Glomerulusschlingen, nur eine sehr schmale Ritze. Nirgends eine Verlötung zwischen den Schlingen und der Kapsel. Infolge der grossen Amyloidbalken scheinen die Kapilläre sehr kernarm zu sein. Nirgends irgendwelche Blutkörperchen in den Schlingen; kein freies oder organisiertes Exsudat im Kapselraume.

Die Tubuli überall verändert. Subkapsulär sind die Tubuli, die gewundenen Kanäle und Ansatzstücke im allgemeinen stark erweitert mit unregelmässigen Lumina; das Epithel ist niedrig, nahezu häutchenförmig. Tiefer unter der Oberfläche zeigen die Tubuli, teils die gewundenen Kanäle, teils die dicken Schenkel von Henle's Schlinge nur eine leicht diffuse Erweiterung der Lumina, die Höhe des Epithels ist beibehalten, die Kerne gut erhalten und das Protoplasma zeigt eine hübsche und an einzelnen Stellen sehr reichliche, hyalintropfige Entmischung. Hier sind die Lumina oft mit Massen von polynucleären Leukozyten gefüllt, welche an einzelnen Stellen freien Eiter im Lumen, an anderen Stellen einen reichlichen Belag an den hyalinen Zylindern zu bilden scheinen. Die vorher beschriebenen, stark erweiterten Tubuli sind nahezu überall mit hyalinen Zylindern angefüllt, nur ab und zu weisen diese einen eitrigen Belag auf. In anderen Lumina findet man ziemlich reichlich freie gerundete Epithelzellen mit beibehaltenem Kern; der Zellkörper im übrigen ist mit doppelbrechen und mit Sudan färbbaren, verschieden grossen Körnern angefüllt.

Das interstitielle Gewebe ist nahezu überall vermehrt und stark zellinfiltriert. Man beobachtet eine deutliche Herdförmigkeit in der Ausbreitung dieser Veränderungen. In diesen Herden ist die Struktur mit Ausnahme der Glomeruli, welche überall noch vorhanden sind, sonst in der Hauptsache verschwunden. Die Zellen bestehen teils aus Zellen mit grossem, protoplasmaarmem, ovalem Kern vom Fibroblasttypus, teils aus chromatinreichen, kleineren länglichen Kernen und Rundzellen sowie aus polynucleären Leukozyten, die bald beibehalten, bald zerfallen sind. Der eitrige Charakter ist doch nur an vereinzelten Stellen mehr hervortretend. Nirgends beachtet man

Gefässneubildung. Diese intensiv veränderten Herde zeigen nicht dieselbe deutliche Beziehung zu den Gefässen der Niere wie bei gewöhnlicher Glomerulonephritis. Die Glomerularkapsel hat nur in diesen Herden eine perikapsuläre, bisweilen deutlich hyaline Verdickung. Im interstitiellen Gewebe eine ziemlich reichliche Menge doppelbrechende Substanz. Nirgends wird Kalk angetroffen.

Die Gefässe zeigen ausser der diffusen und hochgradigen Amyloidinfiltration keine Veränderungen. Das elastische Gewebe ist ohne Anmerkung.

Die Kapsel hat in den untersuchten Schnitten an einer Stelle eine ziemlich unbedeutende, kleinzellige Infiltration. Sonst ist die Kapsel von gewöhnlicher Dicke und zeigt sich nicht an der subkapsulären Zellvermehrung interessiert. Irgendwelche Bedingungen für eine Granulierung sind also mikroskopisch nicht vorhanden.

Diagnose: Chronische Nephrose mit hochgradigen interstitiellen Veränderungen ohne deutliche vaskuläre Genesis und ohne eigentliche Tendenz zu Induration, aber in Kombination mit einer hochgradigen amyloiden Degeneration.

In den oben mitgeteilten Fällen von Nephrose betrugen die Rest-N-Werte der Blutsera 25,90 mg—323,0 mg in 100 cm³; die Rest-N-Werte der Cerebrospinalflüssigkeiten waren durchgehend kleiner und unterstiegen die Rest-N-Mengen der entsprechenden Blutsera mit 10,1—26,3 mg pr 100 cm³.

In allen Fällen sind die Werte des Blutserum-Rest-N Resultate aus Doppelbestimmungen auf 10 cm³; dreimal (Fall I, VIII und X) waren die Differenzen zwischen den beiden Bestimmungen grösser als der Grenzwert der Titrationsmethodik und betrugen 0,21—0,27 % der gefundenen Mitteln und 0,55—2,8 % von den Differenzen zwischen den Rest-N-Mengen in 10 cm³ Blutserum und denen in 10 cm³ Cerebrospinalflüssigkeit. In den übrigen Fällen betrug der Grenzwert der Titrationsmethodik 0,15—1,7 % von den Rest-N-Mengen in 10 cm³ und 0,29—5,5 % von den Differenzen zwischen den Rest-N-Mengen in 10 cm³ Blutserum und denen in 10 cm³ Cerebrospinalflüssigkeit.

Die Werte des Rest-N in der Cerebrospinalflüssigkeit sind zweimal (Fall I und IX) Resultate aus Doppelbestimmungen auf 10 cm³; in einem derselben (Fall I) war die Differenz zwischen den beiden Bestimmungen grösser als der Grenzwert der Titrationsmethodik und betrug 0,50 % von dem Mittel aus beiden, in dem anderen Falle betrug der Grenzwert der Titrationsmethodik 0,50 % der gefundenen Rest-N-Menge. In allen

anderen Fällen wurde nur eine Bestimmung auf 10 cm³ ausgeführt und der Grenzwert der Titrationsmethodik betrug 0,18—3,0 % von den gefundenen Rest-N-Mengen.

Der besseren Übersichtlichkeit wegen habe ich die Fälle in folgender Tabelle zusammengestellt.

		Rest-N in 100 cm ³ Blutserum	Rest-N in 100 cm ³ Cerebro- spinalflüs- sigkeit	Differenz	Der Rest-N der Cerebro- spinalflüssig- keit beträgt von dem der Blut- serums
Fall	I	25,90 mg	14,00 mg	11,90 mg	54,0 %
»	II	31,08 »	18,34 »	12,74 »	59,0 %
»	III	32,2 »	22,1 »	10,1 »	68,6 %
»	IV	33,06 »	16,05 »	17,01 »	48,5 %
»	V	35,0 »	19,6 »	15,4 »	56,0 %
»	»	37,8 »	19,6 »	18,2 »	51,8 %
»	VI	37,8 »	18,2 »	19,6 »	48,1 %
»	VII	38,5 »	23,8 »	14,7 »	61,8 %
»	VIII	51,87 »	26,60 »	25,27 »	51,2 %
»	IX	137,1 »	110,8 »	26,3 »	80,8 %
»	X	323,0 »	298,2 »	24,8 »	92,3 %

In den Fällen mit einem Rest-N-Gehalte des Blutserums von 35 mg in 100 cm³ und darunter schwankten die prozentischen Werte des Cerebrospinalflüssigkeit-Rest-N vom Blutserum-Rest-N im grossen innerhalb derselben Grenzen wie in den oben mitgeteilten Bestimmungen an Nierengesunden, nur sind die beiden Grenzwerte, 48,1 % und 68,6 %, etwas höher als die entsprechenden Werte bei diesen. Dieselben Grenzen sind auch in den Fällen innegehalten, in denen der Rest-N des Blutserums höher als 35 mg in 100 cm³ war, nicht aber über 100 mg betrug. Wie bei den Bestimmungen an Nierengesunden waren auch hier keine Beziehungen zwischen Grösse des Rest-N und den Schwankungen der prozentischen Werte des Cerebrospinalflüssigkeit-Rest-N vom Blutserum-Rest-N innerhalb der genannten Grenzen vorhanden.

In den 2 letzten Fällen mit 137,1 mg bzw. 323,0 mg Rest-N in 100 cm³ Blutserum waren die prozentischen Werte des Cerebrospinalflüssigkeit-Rest-N vom Blutserum-Rest-N entschieden höher und betrugen 80,8 %—92,3 %.

Die Werte des Blutserum-Rest-N in den ersten 4 Nephrose-

fallen und bei der ersten Bestimmung in den 5-ten Falle liegen innerhalb der Grenzen, die ich für demselben bei Nierengesunden gefunden habe. In den folgenden 2 Fällen erheben sich die Werte ein wenig über die obere Grenze; doch sind die Steigungen gar zu klein, um behaupten zu können, dass die genannten Werte ausserhalb der Grenzen der bei Gesunden möglichen Rest-N-Mengen im Blutserum liegen. Im Fall VIII mit 51,87 mg Rest-N in 100 cm³ Blutserum dagegen sehe ich nach dem vorher Gesagten eine unzweifelhafte, wenn auch geringe Erhöhung des Blutserum-Rest-N über die bei Nierengesunden vorkommenden Mengen.

Die Rest-N-Werte der Blutsera in diesen Nephrosefällen stimmen gut überein mit den von VOLHARD¹⁾ gemachten Angaben, nach denen der Rest-N des Blutes bei Nephrosen niemals stärker erhöht gefunden wird; Werte von 80 mg Rest-N in 100 cm³ Blut sind schon selten, und Werte über 100 mg kommen »nur kurz ante mortem vor, oder dann, wenn durch eine Komplikation Anurie eintrat«. Auch STRAUSS²⁾ ist der Meinung, dass bei Nephrosen »eine nennenswerte Vermehrung des Reststickstoffes im Blute meist ausbleibt, wofern nicht längerdauernde hochgradige Oligurie vorliegt oder gleichzeitig eine ausgedehnte Glomerulonephritis besteht«, und nach MUNK³⁾ überschreitet der Rest-N-Gehalt des Blutes bei Nephrosen selten »die gewöhnlichen Zahlen«.

In den Fällen IX und X dagegen sind die Werte des Blutserum-Rest-N so hoch, wie man sie nur bei hochgradiger Niereninsuffizienz beobachtet. Da in keinem der Fälle Anurie vorhanden war, und da die Rest-N-Bestimmungen 15 bzw. 16 Tage ante mortem ausgeführt wurden, stehen die Befunde nicht mit den von VOLHARD für Nephrosen angegebenen Verhältnissen in Übereinstimmung. Nach VOLHARD ist der Übergang einer Nephrose im sogenannten III Stadium mit Niereninsuffizienz (Nephrotische Schrumpfniere) »ausserordentlich selten« und »fraglich«, und in Fällen dieser Art hat er selbst N-Retention mit Anstieg des Rest-N im Blute nur einmal beobachtet. Wie hoch der Wert des Blutrest-N in diesem Falle war, wird nicht erwähnt, doch soll »der Tod an Harnver-

¹⁾ VOLHARD: »Die Doppelseitigen hämatogenen Nierenerkrankungen« in MOHR und STAEHELINS Handbuch der inneren Medizin.

²⁾ STRAUSS: Die Nephritiden, Berlin, 1916.

³⁾ MUNK: Nephrosen, Nephritiden und Schrumpfnieren, Berlin, 1918.

giftung unter dem typischen Bilde der echten chronischen Urämi³ eingetreten sind, ohne dass Wassersucht bestanden hatte.

In meinen 2 Fällen berechtigen die Grösse der Albuminmengen im Harne, die Sedimentbefunde und die Abwesenheit von Blutdrucksteigerung die Nephrosediagnose. Von den Insuffizienzsymptomen der nephrotischen Schrumpfniere war im Fall IX die Polyurie vorhanden; die Harnmengen betrugen trotz Zunahme der Ödeme in der unteren Körperhälfte um 1700 cm³ pro die und erreichten oft den Wert von 2100 cm³. In Fall X haben wahrscheinlich die schon anfangs grossen und sich stetig vermehrenden Ödeme des ganzen Körpers eine Polyurie unterdrückt. Über die Konzentrationsfähigkeit der Nieren lässt sich nichts mit Sicherheit sagen, da eine Durstprobe in keinem der Fälle durchführbar war; im Fall IX war das spez. Gewicht indessen niemals höher als 1013, auch nicht gegen Ende der Krankheit, da die Harnmengen unter 1000 cm³ sanken, und im Fall X ist das höchste beobachtete spez. Gewicht, 1018, im Verhältniss zu denen, die man bei Nephrosen mit intakter Nierenfunktion und mit dem hier fraglichen Grade von Oligurie findet, so auffallend tief, dass man eine wenn auch nicht besonders hochgradige Einschränkung in der Konzentrationsfähigkeit der Nieren sowohl in diesem Falle wie in dem vorigen voraussetzen muss. Dass in beiden Fällen ein mangelhaftes N-Ausscheidungsvermögen der Nieren vorliegt, ist sicher, denn wie kann im Fall IX mit den grossen Harnmengen der Rest-N-Wert des Blutserums anders erklärt werden, und im Fall X war die Oligurie keineswegs so gross, dass sie bei intaktem N-Ausscheidungsvermögen der Nieren einen Rest-N-Wert des Blutes von 323 mg in 100 cm³ hat hervorrufen können. Ausser dem vorher Angeführten spricht meiner Meinung nach das mangelhafte N-Ausscheidungsvermögen der Nieren in beiden Fällen mit Sicherheit dafür, dass die Nierenfunktion auch in anderer Hinsicht geschädigt gewesen ist. Wenn man sich nämlich zu der Art von Nierenkrankheit wendet, wo man am öftesten Gelegenheit hat, die Niereninsuffizienz in ihrer Entwicklung zu verfolgen, der Glomerulonephritis, findet man wohl meistens die Polyurie und die Konzentrationsunfähigkeit deutlich ausgeprägt, ehe sich die N-Ausscheidungsunfähigkeit der Nieren durch wesentliche Erhöhung der Blut-Rest-N bemerkbar gemacht hat. Dass ein solcher Entwick-

lungsgang auch bei den Nephrosen besteht, dafür spricht unter anderem die Angabe von VOLHARD (l. c.), dass er unter seinen Fällen von nephrotischer Schrumpfniere nur einmal N-Retention mit Anstieg des Rest-N im Blute beobachtet hat. Übrigens ist meines Wissens kein einziger Fall weder dieser noch anderer Art von Nierenkrankheit bekannt, der ein mangelhaftes N-Ausscheidungsvermögen bei übrigens intakter Nierenfunktion dargeboten hat. In beiden Fällen ergab die mikroskopische Untersuchung der Nieren die Diagnose: Chronische Nephrose mit Amyloid.

MACHWITZ und ROSENBERG ¹⁾ haben 2 Krankengeschichten mitgeteilt, die meinen 2 Fällen ähnlich sind. In beiden Fällen ergab die histologische Untersuchung eine Amyloidschrumpfniere und klinisch waren alle Zeichen der nephrotischen Schrumpfniere zu finden; zwar war die Rest-N-Retention nicht so gross wie in meinen beiden Fällen; in dem einen Falle enthielt das Blut 118 mg Harnstoff in 100 cm³, in dem anderen 261 mg. Beide Kranke waren stark ödematös.

Wie oben angegeben bezeichnet VOLHARD den Übergang einer Nephrose in das sogenannte III. Stadium mit Niereninsuffizienz als »ausserordentlich selten« und »fraglich«. In 2 derartigen Fällen, die mit Blutdrucksteigerung und Herzhypertrophie verliefen, wurde bei der Sektion eine Arteriosklerose gefunden, »die möglicherweise als Ursache der Blutdrucksteigerung angesprochen werden konnte«. Unmittelbar nach dieser Angabe setzt VOLHARD fort: »Mir sind aber in neuerer Zeit Zweifel aufgestiegen, ob der früher von FAHR und mir in unserer gemeinsamen Arbeit vertretene Standpunkt, dass die nephritische Schrumpfniere immer ohne Blutdrucksteigerung verläuft, unbedingt aufrecht erhalten werden kann. Theoretisch musste eine allmählich zunehmende Blutdrucksteigerung als Folge der Niereninsuffizienz erwartet werden, wie sie auch in den Tierversuchen von PÄSSLER-HEINECKE eintrat, wenn nicht Kachexie diese Leistung des kardiovaskulären Systems unmöglich machte. Es ist nicht ausgeschlossen, dass auch in unseren Fällen die durch das Grundleiden bedingte Kachexie es war, die den Anstieg des Blutdrucks hintangehalten hat. In den wenigen von uns beobachteten Fällen handelte es sich immer um Tuberkulose, und diese Komplikation bringt eine nicht

¹⁾ MACHWITZ und ROSENBERG: Münch. med. Wft., 1916, s. 1285.

unerhebliche Unsicherheit in die Deutung der klinischen und histologischen Bilder. Klinisch insofern, als auch Nephritiden bei Tuberkulösen ohne Blutdrucksteigerung verlaufen können, histologisch insofern, als degenerative (hyaline oder amyloide) Veränderungen der Gefässe und Glomerulischlingen die Beurteilung sehr erschweren, ob nicht doch die Glomeruliveränderungen massgebend für den Untergang des Parenchyms sind²,

Betreffs der histologischen Gesichtspunkte dieser letzten Behauptung mangelt es mir an der nötigen Urteilsfähigkeit. Da VOLHARD es aber als theoretisch notwendig ansieht, dass die Niereninsuffizienz bei einer nephrotischen Schrumpfniere zu Blutdrucksteigerung führen muss, scheint er diese Behauptung hauptsächlich auf die Resultate der Tierversuche von PÄSSLER-HEINECKE zu gründen. In derselben Richtung wie diese gehen auch die Ergebnisse der von L. BACKMAN¹⁾ an Kaninchen ausgeführten Untersuchungen. Wenn auch diese ein Ursachsverhältnis zwischen der bei Niereninsuffizienz vorfindlichen Anhäufung von Rest-N-Substanzen im Blute und Blutdrucksteigerung im höchsten Grade wahrscheinlich machen, so sprechen anderseits meine beiden oben mitgeteilte Nephrosefälle unzweideutig dafür, dass bei Menschen Niereninsuffizienz mit hochgradiger Rest-N-Anhäufung im Blutserum bestehen kann, ohne dass Blutdrucksteigerung gleichzeitig zu finden ist.

Ausser diesen 2 Fällen von Nephrose habe ich auch einige andere beobachtet, die ebenfalls dafür sprechen. Zwar handelte es sich nicht um die hier fragliche Art von Nierenerkrankung, da sie aber für die Beurteilung des Verhaltens zwischen Niereninsuffizienz und Blutdrucksteigerung von grossem Interesse sind, teile ich sie unten mit.

Fall A.

E—n, N., 32 Jahre alt; Maler.

Anamnese: Als Kind Morbilli und Diptherie. Als er zirka 7 Jahre alt war, wurde das rechte Knie operiert und seitdem ist es immer steif gewesen. Übrigens hat er sich immer gesund gefühlt bis Anfang Dezembre 1915; dann begann er öfter Harn zu lassen als vorher und auch nachts musste er es 5—8-mal tun. Gleichzeitig wurde der Harn trüb. Er hatte keine Kopfschmerzen und war nicht geschwollen, wurde aber allmählich sehr matt und müde. Am 29. I. 1916 kam Patient in die hiesige medizin. Klinik.

¹⁾ BACKMAN: Svenska Läkaresällskapets Handlingar, 1917, s. 1528.

Status praesens vom 29 I 1916: Mager. Sensorium klar. Keine Ödeme. Keine Kopfschmerzen. Muss jede Stunde den Harn lassen. Temperatur 37,5.

Herz: keine Vergrößerung. Leises systolisches Blasengeräusch. Keine Akzentuation. Keine Arrhythmie.

Blutdruck: 145/80 mm Hg.

Lungen nichts abnormes.

Bauchorgane: nichts abnormes.

Harn: Tagesmenge 1500 cm³. Spez. Gewicht 1015. Albumin 0,5 %. Der Harn setzt einen reichlichen Bodensatz ab, der aus Leukozyten besteht. Bei wiederholtem Suchen wurden keine Tuberkelbazillen gefunden.

31/I Blutdruck: 110 mm Hg.

Verlauf: Während der ersten 2 Wochen war der Allgemeinzustand im grossen unverändert. Die Harnmenge schwankte zwischen 1000 und 2000 cm³; erst in der letzten Woche sank sie unter 1000 cm³. Das Sediment wechselte sehr an Menge und enthielt immer Leukozyten. Am 15/II wurden Tuberkelbazillen im Sedimente gefunden.

17/II: Wasserversuch: Das spez. Gewicht der kurz von dem Wassertrinken gelassenen Harnportion betrug 1013.

8 Uhr morgens wurden 1025 cm³ Wasser nüchtern getrunken.

9 Uhr morgens 65 cm³ Harn spez. Gewicht 1013.

10 » » 50 » » » » 1013.

11 » » 45 » » » » 1013.

12 » » 40 » » » » 1012.

200 cm³ Harn nach 4 Stunden.

Nach 10 Stunden waren 570 cm³ Harn abgesondert und das höchste spez. Gewicht betrug 1013.

18/II: Allgemeinzustand wurde plötzlich schlecht; der Puls war weich und kaum zu fühlen. Patient erbrach mehrmals, er hatte aber keine Kopfschmerzen und war vollkommen bewusst. Lumbalpunktion und Venaesektion.

Rest-N-Bestimmung: Zu den Titrationen wurden N 10 Säure und Lauge verwendet.

100 cm⁴ Blutserum enthielten 204,1 mg.

Dieser Wert ist das Resultat aus 2 Bestimmungen, jede auf 10 cm³, die bis in das zweite Dezimal gleich grosse Werte gaben; der Grenzwert der Titrationsmethodik beträgt 0,20 % der gefundenen N-Menge.

Da nur eine sehr kleine Menge Cerebrospinalflüssigkeit zu erhalten war, wurde keine Bestimmung ausgeführt.

Während der folgenden Tagen verschlechterte sich der Zustand, die Kräfte nahmen ab; vom 23/II ab war Patient somnolent und antwortete nicht auf Fragen. Während der Nacht zwischen 24 und 25/II war er zeitweise unruhig. Am 25/II 7,30 Uhr morgens starb Patient. Ödeme waren niemals während des Krankenhausaufenthaltes aufgetreten und der Blutdruck überstieg bei wiederholten Messungen nicht 110 mm Hg.

Die Sektion ergab: Tuberculosis chronica cavernosa renis dex. et caseosa ureteris dex. et ulcerosa vesicae urinariae et prostatae. Tuberculosis recens disseminata renis sin. Tuberculosis chronica indurativa pulmonum cum cavernis apicum. Peribronchitis tuberculosa recens bilateralis. Ulcera tuberculosa ilei et coeci. Atrophia testiculorum. Stasis lienis.

Fall B.

V—n, O., 17 Jahre alt; Fräulein.

Anamnese: Als Kind Morbilli und Pertussis. Als sie 7—8 Jahre alt war, wurde sie in einem Krankenhause wegen Albuminurie gepflegt. Sie weiss nicht, ob der Harn beim Verlassen des Krankenhauses eiweissfrei war; sie hat sich aber immer gesund gefühlt bis Ende September 1918; sie wurde dann müde und kurz danach nahm der Harn Blutfarbe an. Am 10/X 1918 kam Patient in die hiesige mediz. Klinik.

Status praesens vom 10 X 1918: Allgemeinzustand gut. Das Gesicht ist gedunsen; weder daselbst noch anderswo sind palpable Ödeme vorhanden. Temperatur 37.

Herz: Keine Vergrösserung. Reine Töne. 2:ter Ton über der Herzbase aksentuiert. Keine Arrhythmie.

Blutdruck: 120/80 mm Hg.

Lungen: nichts abnormes.

Bauchorgane: nichts abnormes.

Augenhintergründe: normal.

Harn: Tagesmenge 700 cm³. Spez. Gewicht 1010. Albumin 10%. Das Sediment ist reichlich und besteht aus Leukozyten und stäbchenförmigen Bakterien.

Verlauf: Leichte Ödeme traten während der ersten Woche auf, schwanden so wieder. Zeitweise fühlte Patient sich sehr mitgenommen, zeitweise war das subjektive Befinden besser. Die Harnmengen schwankten zwischen 600 und 1495 cm³ und betrugen fast immer über 1000 cm³; nur während der 3 letzten Tagen sanken sie beträchtlich unter 1000 cm³. Das spez. Gewicht war fast unveränderlich 1009—1010. Die Albuminmengen wechselten zwischen 4 und 8%. Das Sediment enthielt Leukozyten und vereinzelte rote Blutkörperchen aber keine Zylinder. Der Blutdruck überstieg niemals 120 mm Hg.

Vom 23/X 12 Uhr mittags bis 24/X 3 Uhr nachmittags erhielt Patient Trockendiät und 200 cm³ Flüssigkeit; das spez. Gewicht erreichte dabei nur den Wert von 1011, und die N-Konzentration der Harnportionen überschritt nicht 0,42%.

25/X: Venaesection.

Rest-N-Bestimmung: Zu den Titrationen wurden N/10 Säure und Lauge verwendet.

100 cm³ Blutseren enthielten 256,6 mg.

Dieser Wert ist das Mittel aus 2 Bestimmungen, jede auf 10 cm³, von denen die eine 25,64 mg gab, die andere 25,69 mg; der Grenzwert der Titrationsmethodik beträgt 0,21% von dem Mittel aus beiden.

Während dieses und des folgenden Tages wurde der Zustand schnell schlechter und am 27/X 8,40 Uhr morgens starb Patient.

Die Sektion ergab: Aplasia renis sin. Pyelonephritis chronica dextra. Pyonephrosis dextra. Bronchopneumonia disseminata pulmon. dext. Ödema pulmon.

Fall C.

B—n, R., 40 Jahre alt; Fräulein.

Anamnese: Als sie 22 Jahre alt war, wurde sie wegen Cystitis poliklinisch gepflegt. Später hat sie sich immer gesund gefühlt bis Anfang März 1916; sie wurde dann binnen kurzer Zeit sehr matt und müde und fühlte Schmerzen im unteren Teil des Rückens und in den Beinen. Während der 3 letzten Wochen vor der Aufnahme ins Krankenhaus hat sie täglich erbrochen und die Harnmengen waren viel kleiner als vorher. Am 6/VI 1916 kam Patient in die hiesige medizin. Klinik.

Status praesens vom 6/VI 1916: Sehr mager. Geringe Ödeme in den Unterschenkeln. Zahlreiche stecknadelkopfgrosse Blutungen an Brust und Rücken. Sensorium benommen. Klagt über schwere Schmerzen im ganzen Körper. Temperatur 37,6.

Herz: nicht vergrößert. Leises systolisches Blasengeräusch, über das ganze Herz hörbar. Keine Akzentuation. Arrhythmie von extrasystolischem Typus.

Blutdruck: 115/50 mm Hg.

Lungen: nichts abnormes.

Bauchorgane: nichts abnormes.

Harn: Tagesmenge nicht messbar. Albumin 2,5 %. Das Sediment enthält reichlich Leukozuten aber weder rote Blutkörperchen noch Zylinder. Keine Bakterien. Keine Tuberkelbazillen.

7/VI: Patient ist heute komatös. Lumbalpunktion und Venae-sektion.

Rest-N-Bestimmung: Zu den Titrationen wurden N/10 Säure und Lauge verwendet.

100 cm ³ Blutserum enthielten	323,5 mg
100 cm ³ Cerebrospinalflüssigkeit enthielten	298,9 mg
Differenz	24,6 mg
Der Rest-N der Cerebrospinalflüssigkeit be-	
trägt von dem des Blutserums	92,3 %.

Der Wert des Blutserum-Rest-N ist das Mittel aus 2 Bestimmungen, jede auf 10 cm³, von denen die eine 32,34 mg gab, die andere 32,36 mg; der Grenzwert der Titrationsmethodik beträgt 0,17 % vom Mittel aus beiden. Der Wert des Rest-N in der Cerebrospinalflüssigkeit ist das Resultat aus 2 Bestimmungen, jede auf 10 cm³, die bis in das zweite Dezimal gleich grosse Werte gaben; der Grenzwert der Titrationsmethodik beträgt 0,18 % der gefundenen N-Menge und 2,0 % von der Differenz zwischen der Rest-N-Menge in 10 cm³ Blutserum und der in 10 cm³ Cerebrospinalflüssigkeit.

5 Uhr nachmittags starb Patient.

Die Sektion ergab: Induratio gravissima renum (pyelonephritis) Cysto-uretero-pyelonephritis subacuta purulenta. Pericarditis serofibrinopurulenta acuta. Bronchopneumonia acuta dextra. Lymphadenit. purulenta hil. pulmon. Hämosiderosis lienis et medull. ossium Salpingitis chron. seropurulenta cum pelveoperitonit. Abcess multiplic. hepatis. Echymosis cutis. Septicopyaemia.

Fall A zeigte klinisch eine hochgradige Niereninsuffizienz; die Wasserprobe ergab eine fast vollkommene Nierenstarre und ein sehr mangelhaftes Wasserausscheidungsvermögen und die Rest-N-Anhäufung im Blute kann in Anbetracht der grossen Harnmengen nur durch ein schlechtes N-Ausscheidungsvermögen erklärt werden. Auch im Fall B war das Konzentrationsvermögen sehr beschränkt und der hohe Wert des Blutserum-Rest-N ist, wie leicht ersichtlich, nur durch mangelndes N-Ausscheidungsvermögen erklärlich. In Fall C liessen die Umstände keine Prüfung der Wasserausscheidung und des Konzentrationsvermögens zu, der Wert des Blutserum-Rest-N zeigt doch, er mag seinen Grund in schlechter N-Ausscheidung oder in mangelhafter Wasserabsonderung haben, wie auch die Befunde in Fall A und B, dass hochgradige Niereninsuffizienz bestehen kann, ohne dass Blutdrucksteigerung sich einstellen muss.

Dieser Widerspruch zwischen den Untersuchungsergebnissen an Menschen und den an Tieren ist wahrscheinlich nur ein scheinbarer und hat wohl seinen Grund entweder darin, dass die durch Nierenextirpation entstandenen Retentionsverhältnisse nicht immer mit denen vergleichbar sind, die bei Nierenkrankheiten vorkommen, oder darin, dass Ergebnisse von Tierversuchen nicht ohne weiteres auch für Menschen gelten. Etwas sicheres darüber weiss man aber nicht, und ich muss mich damit begnügen, auf die schon oben hervorgehobenen Resultate meiner eigenen Untersuchungen hinzuweisen.

Da VOLHARD in einigen seiner Fälle von nephrotischer Schrumpfniere die Abwesenheit einer Blutdrucksteigerung durch die bestehende tuberkulöse Kachexie erklären will, muss ich gegen seine Behauptung einige Einwände erheben, besonders wenn er damit, was wohl auch die Meinung gewesen ist, auf die Kachexie als eine generelle, nicht nur für seine Fälle geltende Erklärung der ausbleibenden Blutdrucksteigerung in Fällen von nephrotischer Schrumpfniere mit Insuffizienz hinwei-

sen will. Ich halte nämlich eine solche Erklärung für sehr unwahrscheinlich und für meine 2 Fälle von nephrotischer Schrumpfniere muss ich sie ablehnen. Die beiden Kranken litten an Lues, nicht aber an Tuberkulose, welche Krankheit in VOLHARDS Fällen als Ursache der Kachexie angegeben wird; beide zeigten einen schlechten Allgemeinzustand, wie man es oft bei chronischen Nierenkranken beobachtet. Bei keinem war aber von einer Kachexie, wie man sie bei Tuberkulotikern und an Cancer Kranken sehen kann, die Rede. Von den Fällen A, B und C litt der erste an Tuberkulose und war sehr heruntergekommen; die 2 anderen, die weder klinisch noch bei der Sektion tuberkulöse Veränderungen zeigten und von denen man nicht sagen kann, dass sie kachektisch waren, zeigten vollkommen normale Blutdruckswerte, und doch war die Niereninsuffizienz hochgradiger (wenigstens nach dem Wert des Blutserum-Rest-N zu beurteilen) als in Fall A.

Wer hat übrigens nicht kachektische Kranke gesehen, die eine akute Glomerulonephritis bekommen, wobei der Blutdruck in der gewöhnlichen Weise steigt. Ich habe selbst 3 derartige Kranke beobachtet; es handelte sich 2-mal um Tuberkulotiker, in einem Falle um einen Mann mit Magenkrebs; in allen 3 Fällen stieg der vorher niedrige Blutdruck auf 150—165 mm Hg. und hielt sich um diese Werte bis die Patienten nach kurzer Zeit starben. Bei keinem derselben kam es aber zu diagnostizierbarer Herzhypertrophie, wahrscheinlich wegen der kurzen Dauer der Erkrankung.

Da VOLHARD darauf aufmerksam macht, dass auch Nephritiden bei Tuberkulotikern ohne Blutdrucksteigerung verlaufen können und darin eine Stütze für seine hier besprochene Anschauung sieht, sei bemerkt, dass ein solches Verhalten für Tuberkulose keineswegs charakteristisch ist, denn Fälle von Glomerulonephritis mit Inkompensation, bei denen der Blutdruck vollkommen normale Werte zeigt, kommen vor, auch ohne dass Tuberkulose gleichzeitig zu finden ist. Ich habe selbst 2 derartige Fälle gesehen; in einem derselben ergab die mikroskopische Untersuchung der Nieren eine chronische Glomerulonephritis. Über diese Fälle wird später unter den chronischen Glomerulonephritiden berichtet werden.

VOLHARD überlässt es der kommenden Kasuistik zu zeigen, ob die nephrotische Schrumpfniere in seiner bisher gebrauchten

Meinung aufrecht zu erhalten ist, und er formuliert die Aufgaben der Kasuistik folgendermassen. Sie soll zeigen:

»1. ob sich aus einer zweifellosen primär-degenerativen, genuinen Lipoidnephrose auch ohne Amyloid und ohne Arteriosclerose eine sekundäre nephrotische Schrumpfniere mit Niereninsuffizienz entwickeln kann, und

2. ob sich bei einer derartigen nephrotischen Schrumpfniere mit oder ohne Amyloid aber ohne Arteriosclerose (infolge von Niereninsuffizienz?) nachträglich eine Blutdrucksteigerung einstellen kann».

Die in den beiden Punkten aufgestellten Forderungen sind gewiss alle berechtigt, nur verstehe ich nicht, warum die Worte »auch ohne Amyloid« in den ersten Punkt eingerückt sind, da VOLHARD mehrmals hervorgehoben hat, dass das klinische Bild der Nephrose mit Amyloid sich in keiner Weise von dem der Nephrose ohne Amyloid unterscheidet, und dass das Bild der Amyloidschrumpfniere durchaus dem Bilde der nephrotischen Schrumpfniere ohne Amyloid entspricht; auch scheint es mir, besonders wenn man von der VOLHARDSchen Auffassung ausgeht, dass ein Endstadium von Nephrose mit Niereninsuffizienz und ohne Blutdrucksteigerung fraglich ist, von grösster Bedeutung nachzuweisen, ob es überhaupt Fälle von Nephrose gibt, die, ohne dass Blutdrucksteigerung eintritt, zu einem für das Bestehen des Lebens verhängnissvollen Grade von Niereninsuffizienz führen können. Und auch wenn man VOLHARDs theoretische Bedenken nicht teilen kann, scheint mir dieser Nachweis, beim jetzigen Stande der Nephrosefrage und besonders in Anbetracht der noch sehr spärlichen Kasuistik der nephrotischen Schrumpfniere, viel wichtiger als das Aufsuchen von Fällen, die durch Entwicklung einer Blutdrucksteigerung sich von den Verhältnissen unterscheiden, die man bei Nephrosen zu finden gewöhnt ist, um so mehr als die wenigen bisher bekannten Fälle¹⁾, die für einen solchen Entwicklungsgang zu sprechen scheinen, alle mit einer einzigen Ausnahme²⁾ durch Komplikation mit Arteriosklerose oder Glomerulonephritis erklärt werden können.

Wenn ich also die von VOLHARD im Punkt 2 präzierte Fragestellung betreffs der nephrotischen Schrumpfniere in der

¹⁾ Siehe auch: FAHR, Deutsch. Arch. f. klin. Med., 125, 1918, s. 66, und MÜLLER, Veröffentlichungen des Militär-Sanitätswesens, Heft. 65, 1917.

²⁾ Ein von MÜLLERS Fälle, von FAHR (l. c.) erwähnt.

oben besprochenen Weise verändere, so scheint es mir, dass meine beiden Fälle eine Antwort darauf in einer ganz bestimmten Richtung geben. Sie zeigen nämlich, dass sich eine Nephrose bis zu einem für das Bestehen des Lebens verhängnisvollen Grade von Niereninsuffizienz entwickeln kann, ohne dass Blutdrucksteigerung sich einstellt und ohne dass man auf besondere Nebenumstände zeigen kann, die nach unseren jetzigen Kenntnissen auf die Entstehung einer solchen verhindernd wirken können. In beiden Fällen handelte es sich um eine seit 2 Jahren bekannte Nierenerkrankung, die bei der Untersuchung alle wesentlichen klinischen Zeichen der Nephrose darbot. Beide Fälle zeigten eine ausgesprochene Störung des N-Ausscheidungsvermögens der Nieren und nach dem vorher Gesagten ist in beiden Fällen eine Störung der Nierenfunktion auch in anderer Hinsicht mit Sicherheit anzunehmen. In beiden Fällen ergab die mikroskopische Untersuchung der Nieren eine Amyloidschrumpfniere. Zwar kann hervorgehoben werden, dass in keinem der Fälle der Tod unmittelbar durch die Nierenkrankheit herbeigeführt wurde; in dem einen Falle war eine akute Peritonitis unbekannter Ätiologie, in dem anderen ein Ulcus perforans ventriculi mit Perforationsperitonitis die nächste Todesursache. In beiden Fällen, und vor allem in Fall X war aber der Blutserum-Rest-N von einer Höhe, die man in Fällen von chronischer Nierenkrankheit nur kurz ante mortem beobachtet, und die eine Niereninsuffizienz von solcher Schwere voraussetzt, dass sie innerhalb kurzer Zeit mit Gewissheit zum Tode führt, auch wenn keine intercurrenten Krankheiten hinzukommen.

Akute Glomerulonephritis.

Fall I.

P—n, N, 7 Jahre alt. Knabe.

Krankengeschichte: Patient wurde am 25 IX 1916 wegen Scarlatina dem städtischen epidemischen Krankenhause überwiesen. Am 3/X Schuppung. Am 11/X wurde Albumin zum ersten Mal im Harn gefunden; die Harnmenge war 275 cm³ und der Harn war makroskopisch blutig; das Sediment enthielt auch Leukozyten und Zylinder in reichlicher Menge. Das Gesicht war ödematös, Patient fühlte sich übel und erbrach mehrmals. Blutdruck 145 mm Hg.

Verlauf: Während der nächstfolgenden Tage waren die Harnmengen 125—425 cm³ mit einem Albumingehalte von 0,5 -1 ‰. Das

Sediment war unverändert. Der Blutdruck sank und betrug am 13. X 110 mm Hg.

Am 17. X vormittags wiederholte Anfälle von klonischen Zuckungen in den Armen und Beinen; Patient wurde nicht bewusstlos. Harnmenge 225 cm³. Lumbalpunktion und Venaesektion. Während der nächstfolgenden Tage waren die Albuminmengen höher als vorher und wechselten zwischen 3 und 7 %. Die Ödeme nahmen zu und breiteten sich über den ganzen Körper aus. Die Harnmengen waren wie vorher klein und Patient erbrach ab und zu.

Am 18. XI nachmittags Anfall von klonischen Krämpfen im ganzen Körper und Bewusstlosigkeit, die mehrere Stunden nach dem Anfall dauerte. Lumbalpunktion und Venaesektion. Abends war Patient wieder bei Bewusstsein.

Rest-N-Bestimmung: Zu den Titrationen wurden N 100 Säure und Lauge verwendet.

100 cm ³ Blutserum enthielten	25,25 mg
100 cm ³ Cerebrospinalflüssigkeit enthielten . . .	14,02 mg
Differenz	11,23 mg
Der Rest-N der Cerebrospinalflüssigkeit beträgt von dem des Blutserums	55,5 %.

Der Wert des Blutserum-Rest-N ist das Mittel aus 2 Bestimmungen, jede auf 10 cm³, von denen die eine 2,522 mg gab, die andere 2,528 mg; die Differenz zwischen beiden, 0,006 mg, beträgt 0,23 % vom Mittel aus beiden und 0,53 % von der Differenz zwischen der Rest-N-Menge in 10 cm³ Blutserum und der in 10 cm³ Cerebrospinalflüssigkeit. Der Wert des Rest-N in der Cerebrospinalflüssigkeit ist das Mittel aus 2 Bestimmungen, jede auf 10 cm³, die bis in das dritte Dezimal gleich grosse Werte gaben; der Grenzwert der Titrationmethodik beträgt 0,36 % der gefundenen N-Menge.

In den folgenden Tagen besserte sich der Zustand; Krämpfe traten nicht mehr auf. Die Harnmengen stiegen und betrugen später gegen 1400 cm³; das Sediment nahm an Menge ab und von 27. XI ab war Albumin nur spurenweise im Harn vorhanden. Die Ödeme schwanden vollkommen.

Am 17. XII verliess Patient das Krankenhaus; der Harn enthielt Spuren von Albumin.

Fall II.

S—n, H. O., 11 Jahre alt. Knabe.

Krankengeschichte: Am 6. XII 1916 wurde Patient wegen Scarlatina in das städtische epidemische Krankenhaus eingeliefert. Am 16. XII Schuppung. Am 26. XII wurde Albumin zum erstenmal im Harn gefunden; dessen Menge betrug 0,9 % und die Harnmenge war 350 cm³, (vorher 1000—1500 cm³). Reichliches makroskopisches Blutsediment. Blutdruck: 165 mm Hg.

Am 30. XII Anfall von klonischen Krämpfen im ganzen Körper und Bewusstlosigkeit. Lumbalpunktion und Venaesektion.

Rest-N-Bestimmung: Zu den Titrationen wurden N/100 Säure und Lauge verwendet.

100 cm ³ Blutserum enthielten	28,04 mg
100 cm ³ Cerebrospinalflüssigkeit enthielten . . .	15,40 mg
Differenz	12,64 mg
Der Rest-N der Cerebrospinalflüssigkeit beträgt	
von dem des Blutserums	54,9 %.

Der Wert des Blutserum-Rest-N ist das Mittel aus 2 Bestimmungen, jede auf 10 cm³, von denen die eine 2,802 mg gab, die andere 2,807 mg; der Grenzwert der Titrationsmethodik beträgt 0,18 % vom Mittel aus beiden. Der Wert des Rest-N in der Cerebrospinalflüssigkeit ist das Resultat einer Bestimmung auf 10 cm³; der Grenzwert der Titrationsmethodik beträgt 0,33 % der gefundenen N-Menge und 0,40 % von der Differenz zwischen der Rest-N-Menge in 10 cm³ Blutserum und der in 10 cm³ Cerebrospinalflüssigkeit.

Während der folgenden Tage besserte sich der Zustand und Krämpfe traten nicht wieder auf. Die Albuminmengen sanken und vom 8/I 1917 ab waren nur Spuren von Albumin im Harn vorhanden. Die Harnmengen stiegen und hielten sich um 1100 cm³.

Am 21/I verlies Patient das Krankenhaus. Der Harn enthielt noch Spuren von Albumin.

Fall III.

A—e, M., 18 Jahre alt. Fräulein.

Anamnese: 5 Jahre alt Diphtherie. Übrigens immer gesund bis vor einem Monat; Patient wurde dann krank mit Fieber und Schmerzen im Schlunde beim Schlucken. Von einem Arzte wurde Angina diagnostiziert. Sie wurde zu Hause gepflegt, aber einige Tage nach Beginn der Angina bemerkte Patient, dass der Harn blutrot war. Bald stellte sich Mattigkeit ein, ebenso Kopfschmerzen und das Gesicht war geschwollen. Niemals Erbrechen. Da die Symptome andauerten, kam Patient in die hiesige Klinik am 21/X 1914.

Status praesens vom 21/X 1914: Allgemeinzustand gut. Das Gesicht ist gedunsen; übrigens keine Ödeme. Temperatur 37,5.

Herz: nichts abnormes.

Blutdruck: 145/70 mm Hg.

Lungen und Bauchorgane: nichts abnormes.

Augenhintergrunde: normal.

Harn: Tagesmenge 1000 cm³. Albumin 0,5 %. Reichliches makroskopisches Blutsediment. Das Sediment enthält übrigens spärlich Leukozyten. Zylinder sind nicht gefunden worden. 22/X: Lumbalpunktion und Venaesektion.

Rest-N-Bestimmung: Zu den Titrationen wurden N 10 Säure und Lauge verwendet.

100 cm ³ Blutserum enthielten	29,4 mg
100 cm ³ Cerebrospinalflüssigkeit enthielten . . .	16,1 mg
Differenz	13,3 mg
Der Rest-N der Cerebrospinalflüssigkeit beträgt von dem des Blutserums	54,7%.

Der Wert des Blutserum-Rest-N ist das Resultat aus 2 Bestimmungen, jede auf 10 cm³, die bis in das zweite Dezimal gleich grosse Werte gaben; der Grenzwert der Titrationsmethodik beträgt 1,9 % der gefundenen N-Menge. Der Wert des Rest-N in der Cerebrospinalflüssigkeit ist das Resultat einer Bestimmung auf 10 cm³; der Grenzwert der Titrationsmethodik beträgt 3,4 % der gefundenen N-Menge und 4,2 % von der Differenz zwischen der Rest-N-Menge in 10 cm³. Blutserum und der in 10 cm³ Cerebrospinalflüssigkeit.

Verlauf: Der Allgemeinzustand blieb gut, die Kopfschmerzen schwanden, ebenso das Gesichtsoedem. Die Albuminmenge im Harne nahm ab und vom 7/XI ab enthielt der Harn nur Spuren von Albumin und vereinzelte rote Blutkörperchen im Sedimente; vom 16/XI ab war der Harn albuminfrei und enthielt kein Sediment. Die Harnmengen wechselten zwischen 1000 und 1500 cm³.

Am 8 XII Übelsein Temperatur 39,9; der Harn enthielt 0,5 %, Albumin und reichlich rote Blutkörperchen im Sedimente. Ödeme traten nicht auf.

3 Tage später war Patient wieder fieberfrei; die Albuminmenge im Harne nahm ab und vom 7 I 1915 ab war der Harn frei von Albumin und Sediment. Der Blutdruck war auf 105 mm Hg. gesunken.

Am 25 I verliess Patient das Krankenhaus subjektiv und objektiv gesund.

Fall IV.

G—n, H., 29 Jahre alt, Arbeiter.

Anamnese: Als Kind Morbilli, Scarlatina und Pertussis. 1909 kriegte er nach einer Erkältung Husten, weshalb er in einem Krankenhause gepflegt wurde; er weiss nicht, ob der Harn damals Albumin enthielt. Er wurde schnell gesund und arbeitete ohne Beschwerden bis 1911, dann wurde er wegen Ekzem während kurzer Zeit in einem Krankenhause gepflegt. Nach Ausheilen des Ekzems fühlte er sich wie vorher. Anfang Januar 1917 bekam er nach einer Erkältung Schmerzen im Schlunde beim Schlucken, Frösteln und Fieber. Nach 2 Wochen waren die Symptome einigermassen zurückgegangen und Patient wurde von einem Arzte untersucht, der Albumin im Harne fand. Kurz vorher hatte er beginnende Schwellung des Körpers bemerkt, diese wurde mit jedem Tage grösser, und seit Beginn der Krankheit hatte der Harn blutrote Farbe. Am 29 I 1917 wurde Patient in die hiesige medizin. Klinik aufgenommen.

Status praesens vom 29 I 1917: Allgemeinzustand gut. Keine Dyspnoe; keine Cyanose. Mässige Ödeme des Gesichts und der

Unterschenkel; übrigens keine Ödeme. Keine Kopfschmerzen. Temperatur 36,7.

Herz: keine Vergrößerung. Leises systolisches Blasengeräusch, am stärksten über der Herzbasis hörbar: 2:ter Aortenton akzentuiert. Keine Arrhythmie.

Blutdruck: 165/95 mm Hg.

Lungen: vereinzelte mittelblasige, feuchte Rasselgeräusche über beide Lungenbasen; kein Pleuraerguss.

Bauchorgane: nichts abnormes; Ascites nicht nachweisbar.

Angina und doppelseitige Tonsillitis.

Harn (vom 2 II) Tagesmenge 1500 cm³. Spez. Gewicht 1017. Das Sediment ist spärlich und enthält rote Blutkörperchen, Leukozyten und Zylinder.

Lumbalpunktion und Venaesektion.

Rest-N-Bestimmung: Zu den Titrationen wurden N 100 Säure und Lauge verwendet.

100 cm ³ Blutserum enthielten	32,24 mg
100 cm ³ Cerebrospinalflüssigkeit enthielten . .	20,23 mg
Differenz	11,99 mg
Der Rest-N der Cerebrospinalflüssigkeit beträgt	
von dem des Blutserums	62,8 %.

Der Wert des Blutserum-Rest-N ist das Mittel aus 2 Bestimmungen, jede auf 10 cm³, von denen die eine 3,222 mg gab, die andere 3,227 mg; der Grenzwert der Titrationsmethodik beträgt 0,15 % vom Mittel aus beiden. Der Wert des Rest-N in der Cerebrospinalflüssigkeit ist das Mittel aus 2 Bestimmungen, jede auf 10 cm³, von denen die eine 2,023 mg gab, die andere 2,027 mg; der Grenzwert der Titrationsmethodik beträgt 0,25 % vom Mittel aus beiden und 0,42 % von der Differenz zwischen der Rest-N-Menge in 10 cm³ Blutserum und der in 10 cm³ Cerebrospinalflüssigkeit.

5 II: Wasserversuch (die Ödeme waren geschwunden). Die unmittelbar vor dem Wassertrinken gelassene Harnportion hatte ein spez. Gewicht von 1021.

7 Uhr morgens 1000 cm³ Wasser nüchtern getrunken.

7,30 Uhr Morgens	140 cm ³	Harn spez. Gewicht	1015.
8 „ „	190 „ „ „	„	1005.
8,30 „ „	280 „ „ „	„	1003.
9 „ „	130 „ „ „	„	1009.
11 „ „	10 „ „ „	„	—

750 cm³ Harn nach 4 Stunden.

Nach 12 Stunden waren 1125 cm³ Harn abgesondert und das spez. Gewicht hatte den Wert von 1022 erreicht.

Verlauf: Die Ödeme schwanden während der ersten 3 Tage, ebenso die Anginasymptome. Der Allgemeinzustand blieb während des ganzen Krankenhausaufenthaltes gut und Patient hatte weder Kopfschmerzen noch andere subjektive Beschwerden. Die Harnmengen

schwankten zwischen 750 und 2350 cm^3 und betrugen mit wenigen Ausnahmen gegen 1200 cm^3 . Das spez. Gewicht betrug 1011—1025. Die Albuminmenge stieg während der ersten Tage auf 4 %, sank später allmählich und hielt sich von Ende Februar ab mit wenigen Ausnahmen unter 1 % und seit Ende März war Albumin nur spurenweise im Harn vorhanden. Während der 2 ersten Monate wechselten die Sedimentmengen bedeutend und zuweilen war die makroskopische Blutbeimischung beträchtlich. Während April war das Sediment spärlich aber qualitativ wie bei der ersten Untersuchung. Seit Anfang Mai waren nur vereinzelte rote Blutkörperchen ab und zu zu finden, oft war der Harn ganz sedimentfrei.

Der Blutdruck sank schnell, betrug am 5 II 135 mm Hg und hielt sich später bei oft wiederholten Messungen auf 125 mm und darunter; nur vereinzelte Male wurden Werte von 135 mm beobachtet.

Am 19 VI 1917 verliess Patient das Krankenhaus; er fühlte sich vollkommen gesund, der Harn enthielt aber Spuren von Albumin und vereinzelte rote Blutkörperchen. Der Blutdruck betrug 120 mm Hg.

Fall V.

S—p, G., 15 Jahre alt. Knabe.

Anamnese: Als Kind Scarlatina. Übrigens immer gesund bis 25 XII 1916; Patient bekam dann Angina und Fieber, der nach 4 Tagen zurückgegangen war; er fühlte sich aber fortwährend sehr matt. Am 6 I 1917 hatte Patient wieder Fieber, 40°, und nach einigen Tagen kehrten die Schlundschmerzen wieder und die Augenlider schwellen. Am 15 I morgens hatte er einen Anfall von klonischen Krämpfen im ganzen Körper und Bewusstlosigkeit, der sich innerhalb einiger Stunden mehrmals wiederholte. Kam am 15 I in die hiesige mediz. Klinik.

Status praesens vom 15 I 1917: Bewusstlos. Wiederholte eklampische Anfälle. Grosse Ödeme in den Augenliden. Übrigens keine Ödeme. Keine Höhlenwassersucht. Temperatur 37,5.

Herz: keine Vergrösserung; kurzes systolisches Blasengeräusch; 2ter Pulmonalton akzentuiert; keine Arrhythmie.

Blutdruck: 156 mm Hg.

Lungen: nichts abnormes.

Bauchorgane: nichts abnormes.

Augenhintergründe: normal.

Harn: Tagesmenge 1627 cm^3 ; Heller positiv. Das Sediment enthält rote Blutkörperchen und vereinzelte Zylinder.

Lumbalpunktion und Venaesektion.

Rest-N-Bestimmung; Zu den Titrationen wurden N 100 Säure und Lauge verwendet.

100 cm^3 Blutserum enthielten 32,50 mg

100 cm^3 Cerebrospinalflüssigkeit enthielten . . . 16,10 mg

Differenz	16,40 mg
Der Rest-N der Cerebrospinalflüssigkeit beträgt von dem des Blutserums	49,5 %.

Der Wert des Blutserum-Rest-N ist das Mittel aus 2 Bestimmungen, jede auf 10 cm³, von denen die eine 3,248 mg gab, die andere 3,253 mg; der Grenzwert der Titrationsmethodik beträgt 0,15 % vom Mittel aus beiden. Der Wert des Rest-N in der Cerebrospinalflüssigkeit ist das Resultat aus 2 Bestimmungen, jede auf 10 cm³, die bis in das dritte Dezimal gleich grosse Werte gaben; der Grenzwert der Titrationsmethodik beträgt 0,31 % der gefundenen N-Menge und 0,31 % von der Differenz zwischen der Rest-N-Menge in 10 cm³ Blutserum und der in 10 cm³ Cerebrospinalflüssigkeit.

Verlauf: Am Tage der Einnahme in die Klinik wiederholten sich die Krampfanfälle unaufhörlich und Patient war bewusstlos. Vom 16/I ab keine Anfälle mehr. Am 18/I war Patient vollkommen bewusst, hatte aber Kopfschmerzen und fühlte sich müde. Die Albuminmengen des Harns, die am 15/I zwischen 3 und 6 % schwankten, sanken schnell und waren vom 17/I abends ab nicht länger messbar; vom 21/I ab war der Harn albuminfrei. Das Sediment nahm langsam an Menge ab und noch Ende Februar waren vereinzelt rote Blutkörperchen in demselben zu sehen. Der Blutdruck betrug am 19/I 135/100 mm Hg und sank später auf vollkommen normale Werte.

Am 5/III verlies Patient subjektiv und objektiv gesund das Krankenhaus.

Fall VI.²

W—g, R., 15 Jahre alt; Mädchen.

Krankengeschichte: Patient wurde am 6 XII 1916 wegen Scarlatina in das Städtische epidemische Krankenhaus eingeliefert. Anfangs war der Harn albuminfrei.

Am 28 XII wurde Albumin in Harne gefunden.

Am 2 I 1917 traten Ödeme auf und der Harn war makroskopisch blutig. Blutdruck 160 mm Hg.

Am 3 I nachmittags wiederholte Anfälle von klonischen Krämpfen mit Bewusstlosigkeit.

Harnmenge 400 cm³. Lumbalpunktion und Venaesection.

Rest-N-Bestimmung: Zu den Titrationen wurden N 100 Säure und Lauge verwendet.

100 cm ³ Blutserum enthielten	33,61 mg
100 cm ³ Cerebrospinalflüssigkeit enthielten . . .	22,33 mg
Differenz	11,28 mg
Der Rest-N der Cerebrospinalflüssigkeit beträgt von dem des Blutserums	66,4 %.

Der Wert des Blutserum-Rest-N ist das Mittel aus 2 Bestimmungen, jede auf 10 cm³, von denen die eine 3,360 mg gab, die andere 3,362 mg; der Grenzwert der Titrationsmethodik beträgt 0,15 %

vom Mittel aus beiden. Der Wert des Rest-N in der Cerebrospinalflüssigkeit ist das Resultat einer Bestimmung auf 10 cm³; der Grenzwert der Titrationsmethodik beträgt 0,22 % der gefundenen N-Menge und 0,45 % von der Differenz zwischen der Rest-N-Menge in 10 cm³ Blutserum und der in 10 cm³ Cerebrospinalflüssigkeit.

Am 4/I nachts wiederholte sich der Anfall. Anurie.

Am 6/I liess Patient wider Harn, der hielt 6 % Albumin.

Während der folgenden Woche besserte sich der Zustand und vom 18/I ab war der Harn albuminfrei.

Am 25/I verliess Patient das Krankenhaus subjektiv und objektiv gesund.

Fall VII.

S—m, S., 20 Jahre alt, Dienstmädchen.

Anamnese: Als Kind Diphtherie. Seitdem gesund bis Anfang Oktober 1918; erkrankte dann in Influenza; war während einiger Tagen bettlägrig mit Fieber. Rekonvaleszent während drei Wochen. Fühlte sich danach gesund. Vor 2 Tagen wurde sie wieder sehr matt, arbeitete aber wie gewöhnlich. In der folgenden Nacht erwachte Patient; sie hatte starke Rückenschmerzen und konnte nicht wieder schlafen. Am 8/XI morgens war das Gesicht gedunsen und abends merkte sie eine beträchtliche Anschwellung der Beine. In der Nacht zwischen 8 und 9/XI hustete sie viel und war durch Atemnot sehr belästigt. Am 9/XI wurde Patient in die hiesige medizin. Klinik übergeführt.

Status präsens vom 9/XI 1918: Junges Weib mit starken Ödemen im Gesicht. Starke Atemnot mit andauerndem Hustenreiz. Der Auswurf spärlich, ein wenig bluttingiert aber nicht luftschäumig. Geringfügige Ödeme in den Unterschenkeln. Temperatur 39,2°.

Herz: normal.

Blutdruck: 160/100 mm Hg.

Lungen: keine Dämpfung; der Atemgeräusch verstärkt; keine Rasselgeräusche hörbar.

Bauchorgane: nichts abnormes.

Harn: blutgefärbt; enthält viel Eiweiss.

8 Uhr nachmittags: subjektive Verschlimmerung; die Dyspnoe hat zugenommen, ebenso die Ödeme; die Bauchwand deutlich ödematös.

Lungen: über der rechten Lungenbasis gedämpfter Perkussionsschall und Bronchialatmung. Keine Rasselgeräusche.

Augenhintergründe: normal.

Lumbalpunktion und Venaesektion.

Rest-N Bestimmung: Zu den Titrationen wurden N/100 Säure und Lauge verwendet.

100 cm³ Blutserum enthielten 35,02 mg

100 cm³ Cerebrospinalflüssigkeit enthielten . . . 11,90 mg

Differenz	23,12 mg
Der Rest-N der Cerebrospinalflüssigkeit beträgt	
von dem des Blutserums	33,9 %.

Der Wert des Blutserum-Rest-N ist das Mittel aus 2 Bestimmungen, jede auf 10 cm³, von denen die eine 3,500 mg gab, die andere 3,505 mg. Der Grenzwert der Titrationsmethodik beträgt 0,14 % von dem Mittel aus beiden. Der Wert des Rest-N in der Cerebrospinalflüssigkeit ist das Resultat einer Bestimmung auf 10 cm³; der Grenzwert der Titrationsmethodik beträgt 0,12 % der gefundenen N-Menge und 0,22 % von der Differenz zwischen der Rest-N-Menge in 10 cm³ Blutserum und der in 10 cm³ Cerebrospinalflüssigkeit.

10/XI vormittags: Allgemeinzustand sehr verschlechtert. Doppelseitiges Lungenödem; der Auswurf bluttingiert und luftschäumig. Die Dämpfung über der rechten Lungenbasis stärker als gestern; Bronchialatmung. Temperatur 38,4°.

Harn: 9/XI von 2 Uhr nachmittags bis 9,30 Uhr abends 140 cm³.

Von 9/XI 9,30 Uhr abends bis 10/XI 6 Uhr morgens 145 cm³.

10/XI von 6 Uhr vormittags bis 12,30 Uhr nachmittags 125 cm³.

In diesen Harnportionen betrug das spez. Gewicht 1023—1025. Albumin 6—8 ‰. Das Sediment enthielt reichlich Leukozyten und Zylinder und rote Blutkörperchen in spärlicher Menge.

Mors am 10/XI 3,15 Uhr nachmittags.

Die Sektion ergab: Glomerulonephritis acuta. Pneumonia acuta pulmonis dxt. et lob. inf. pulmonis sin.

Fall VIII.

W—g, V., 35 Jahre alt.

Anamnese: Immer gesund bis Mai 1915; wurde dannluetisch infiziert; Hg-Behandlung mit 2-monatlichen Zwischenräumen bis November 1916; Albumin wurde dann in Harn gefunden weshalb die Behandlung unterbrochen wurde. Patient fühlte sich matt, war aber nicht geschwollen. Nach diätetischer Behandlung worden die Albuminmengen geringer. Nach einer Erkältung im Januar 1917 nahmen sie wieder zu; Ödeme stellten sich nicht ein, aber Patient hat an Kopfschmerzen gelitten.

Status praesens vom 24/II 1917: Allgemeinzustand gut. Keine Cyanose; keine Dyspnoe, keine Ödeme. Geringfügige Kopfschmerzen. Temperatur 37,9. Körpergewicht 68 Kilo.

Herz: keine Vergrößerung; kein Blasengeräusch. 2:ter Aortenton akzentuiert. Keine Arrhythmie.

Blutdruck: 170/100 mm Hg.

Lungen: nichts abnormes. Keine Pleuraerguss.

Bauchorgane: nichts abnormes. Ascites nicht nachweisbar.

Wassermann im Blute negativ. Augenhintergründe normal.

Harn: Tagesmenge 1100 cm³. Albumin 0,5 ‰. Das Sediment

enthält massenhaft rote Blutkörperchen, Leukozyten und Zylinder in mässiger Menge.

27/II Lumbalpunktion und Venaesektion.

Rest-N-Bestimmung: Zu den Titrationen wurden N/100 Säure und Lauge verwendet.

100 cm ³ Blutserum enthielten	38,50 mg
100 cm ³ Cerebrospinalflüssigkeit enthielten . .	22,25 mg
Differenz	16,25 mg
Der Rest-N der Cerebrospinalflüssigkeit beträgt	
von dem des Blutserums	57,7 %.

Der Wert des Blutserum-Rest-N ist das Resultat aus 2 Bestimmungen, jede auf 10 cm³, die bis in das dritte Dezimal gleich grosse Werte gaben. Der Grenzwert der Titrationsmethodik beträgt 0,13 % der gefundenen N-Menge. Der Wert des Rest-N in der Cerebrospinalflüssigkeit ist das Mittel aus 2 Bestimmungen, jede auf 10 cm³, von denen die eine 2,223 mg gab, die andere 2,228 mg. Der Grenzwert der Titrationsmethodik beträgt 0,22 % von dem Mittel aus beiden und 0,31 von der Differenz zwischen der Rest-N-Menge in 10 cm³ Blutserum und der in 10 cm³ Cerebrospinalflüssigkeit.

25/II Wasserversuch: Das spez. Gewicht der unmittelbar vor dem Wassertrinken gelassenen Harnportion betrug 1018.

7 Uhr morgens	1000 cm ³ Wasser nüchtern getrunken.
7,30 »	30 » Harn spez. Gewicht 1016.
8 »	45 » » » » 1015.
11 »	80 » » » » 1017.

155 cm³ Harn in 4 Stunden.

12 Uhr	125 cm ³ Harn spez. Gewicht 1016.
2 »	120 » » » » 1018.
4,30 »	52 » » » » 1019.
7 »	60 » » » » 1020.

512 cm³ Harn in 12 Stunden.

Verlauf: Der Allgemeinzustand blieb gut; nur selten hatte Patient geringfügige Kopfschmerzen. Ödeme traten nicht auf. Die Harnmengen betrugen 650—1250 cm³ mit einem spez. Gewichte von 1015—1020. Albumin war nach dem 9/III nur spurenweise im Harne vorhanden. Die Kochsalzkonzentration betrug 3,0—7,4 %. Das Sediment enthielt immer rote Blutkörperchen in reichlicher Menge. Der Blutdruck war niemals tiefer als 160 mm Hg.

Am 16 III verliess Patient das Krankenhaus und wurde bis zum 3/IV zu Hause gepflegt; währenddessen war er bettlägrig und beobachtete die diätetischen Vorschriften.

Am 3 IV kam Patient abermals ins Krankenhaus. Der Allgemeinzustand war in allem unverändert. Der Harn enthielt 0,25 % Albumin und der Blutdruck betrug 140 mm Hg. Das Sediment war unverändert. Bis Mitte Mai waren die Albuminmengen messbar

und betrugen $0,25-1\frac{1}{2}\%$. Von 20/V ab war Albumin nur spureweise vorhanden und das Sediment enthielt Leukozyten und vereinzelte Zylinder, aber keine roten Blutkörperchen. Der Blutdruck betrug meistens 145 mm Hg.

Am 22/V verliess Patient das Krankenhaus. Er fühlte sich gesund; der Harn enthielt aber noch Albumin, Leukozyten und vereinzelte Zylinder.

Fall IX.

B—e, G., 12 Jahre alt, Mädchen.

Anamnese: Nach den Angaben der Eltern ist Patient vorher immer gesund gewesen. Erkrankte vor 2 Wochen mit Fieber und Schmerzen im Schlunde beim Schlucken. Nach einigen Tagen besserten sich die Symptome, aber eine Woche nach Beginn der Krankheit schwoll das Gesicht, besonders die Augenlider. Patient fühlte sich indessen vollkommen gesund und hatte keine Kopfschmerzen. Am 27/XII 1917 wurde Albumin im Harn gefunden und am folgenden Tage wurde Patient in die hiesige medizin. Klinik aufgenommen.

Status praesens vom 28/XII 1918: Allgemeinbefinden und Ernährungszustand gut. Keine Kopfschmerzen; keine Schmerzen im Schlunde. Keine Cyanose; keine Dyspnoe. Das Gesicht ist etwas gedunsen; palpable Ödeme sind aber nirgends vorhanden. Temperatur $37,6^\circ$.

Körpergewicht 33,3 Kilo. Angina tonsillaris.

Herz: keine Vergrösserung; leises systolisches Blasengeräusch über das ganze Herz hörbar. Keine Akzentuation; keine Arrhythmie.

Blutdruck: 155/100 mm Hg.

Lungen: nichts abnormes; kein Pleuraerguss.

Bauch: aufgetrieben, tympanitisch. Ascites nicht nachweisbar.

Leber und Milz: nicht vergrössert.

Augenhintergründe: normal.

Harn: Tagesmenge 600 cm³; spez. Gewicht 1015. Albumin 2%. Das Sediment enthält zahlreiche Leukozyten und rote Blutkörperchen.

Am 5/I 1918 vormittags hatte Patient schwere Kopfschmerzen; nachmittags wiederholtes Erbrechen. Machte die Angabe, dass sie plötzlich vollkommen blind wurde, und nach ihrem Benehmen zu schliessen, konnte sie nichts sehen. 9 Uhr abends wurde sie unruhig und benommen; sie lief aus dem Bette und liess oft und ohne merkbare Ursache kurze und durchdringende Schreie hören. Keine Zuckungen oder Krämpfe. Die Harnmenge 300 cm³; Albumin 2%. Das Sediment enthielt Leukozyten und rote Blutkörperchen in reichlicher Menge. Lumbalpunktion und Venaesektion.

Rest-N-Bestimmung: Zu den Titrationen wurden N/100 Säure und Lauge verwendet.

100 cm ³ Blutserum enthielten	40,64 mg
100 cm ³ Cerebrospinalflüssigkeit enthielten . . .	26,60 mg
Differenz	14,04 mg
Der Rest-N der Cerebrospinalflüssigkeit beträgt von dem des Blutserums	65,4 %.

Der Wert des Blutserum-Rest-N ist das Mittel aus 2 Bestimmungen, jede auf 10 cm³, von denen die eine 4,062 mg gab, die andere 4,067 mg. Der Grenzwert der Titrationsmethodik beträgt 0,12 % von dem Mittel aus beiden. Der Rest-N-Wert der Cerebrospinalflüssigkeit ist das Resultat einer Bestimmung auf 10 cm³; der Grenzwert der Titrationsmethodik beträgt 0,19 % der gefundenen N-Menge und 0,36 % von der Differenz zwischen der Rest-N-Menge in 10 cm³ Blutserum und der in 10 cm³ Cerebrospinalflüssigkeit.

6/I Patient heute somnolent, aber vollkommen bewusst.

Verlauf: Der Allgemeinzustand besserte sich schnell; die Somnolenz schwand nach einigen Tagen und Patient war frei von Kopfschmerzen und anderen subjektiven Beschwerden. Die Gedunsenheit des Gesichts ging zurück und palpable Ödeme traten nicht auf. Die Harnmengen, die während der ersten 12 Tage nur 200—600 cm³ betrugen, wurden vom 8/I an grösser und schwankten dann während der Dauer der Nierenkrankheit zwischen 900 und 1600 cm³. Das spez. Gewicht betrug 1014—1020. Am 8/I war der Harn zum ersten Male albuminfrei und blieb so während des ganzen Krankenhausaufenthaltes mit Ausnahme eines einzigen Tages (5/II), wo er 0,25 % Albumin enthielt. Kochsalzmenge 2,95—5,31 %. Das Sediment nahm an Menge ab und von Mitte Januar waren nur vereinzelte rote Blutkörperchen und Leukozyten in demselben zu finden; so hielt es sich aber lange und erst von Mitte April ab war der Harn sedimentfrei. Das Blutdruck betrug am 11/I 140 mm Hg., hielt sich dann bis Ende Januar um 130 mm und erreichte von Anfang Februar an niemals höhere Werte als 110 mm; mit wenigen Ausnahmen hielt er sich unter 100 mm.

Am 13/V verliess Patient das Krankenhaus, subjektiv gesund und ohne Zeichen einer Nierenstörung.

Fall X.

W—n, M., 6 Jahre alt. Mädchen.

Krankengeschichte: Am 26/XII 1916 wurde Patient wegen Scarlatina in das städtische epidemische Krankenhaus eingeliefert. Am 6/I 1917 Schuppung.

Am 12/I enthielt der Harn Albumin und im Sedimente waren reichlich rote Blutkörperchen vorhanden. Harnmenge 250 cm³. Blutdruck 165 mm Hg.

Am 17/I mehrmals Erbrechen. Abends Anfall von klonischen Krämpfen im ganzen Körper und Bewusstlosigkeit. Lumbalpunktion und Venaesektion.

Rest-N-Bestimmung: Zu den Titrationen wurden N/100 Säure und Lauge verwendet.

100 cm ³ Blutserum enthielten	41,32 mg
100 cm ³ Cerebrospinalflüssigkeit enthielten . . .	19,23 mg
Differenz	22,09 mg
Der Rest-N der Cerebrospinalflüssigkeit beträgt	
von dem des Blutserums	46,5 %.

Der Wert des Blutserum-Rest-N ist das Mittel aus 2 Bestimmungen, jede auf 10 cm³, von denen die eine 4,130 mg gab, die andere 4,134 mg; der Grenzwert der Titrationsmethodik beträgt 0,12 % vom Mittel aus beiden. Der Wert des Rest-N in der Cerebrospinalflüssigkeit ist das Resultat einer Bestimmung auf 10 cm³; der Grenzwert der Titrationsmethodik beträgt 0,26 % der gefundenen N-Menge und 0,23 % von der Differenz zwischen der Rest-N-Menge in 10 cm³ Blutserum und der in 10 cm³ Cerebrospinalflüssigkeit.

Während der folgenden Wochen besserte sich der Zustand und der Anfall wiederholte sich nicht. Die Harnmengen betrugen 700—900 cm³.

Am 2/II verliess Patient das Krankenhaus; der Harn enthielt noch Spuren von Albumin und rote Blutkörperchen im Sedimente.

Fall XI.

A—n, D., 14 Jahre alt, Knabe.

Anamnese: Als Kind Pertussis. Dann gesund bis Juli 1913; wurde dann wegen Alveolarperiostitis operiert. April 1915 wurde er plötzlich krank mit Schmerzen im Rücken, Exanthem an Brust, Händen und Gesicht und ab und zu Erbrechen. Keine Kopfschmerzen, keine Schmerzen im Schlunde. War während einer Woche bettlägrig, fühlte sich aber nur wenig krank. Keine Schuppung während oder nach der Krankheit. Wurde bald vollkommen gesund und konnte wie vorher arbeiten.

Mitte Oktober 1915 fühlte er eines Tages Schmerzen im Schlunde beim Schlucken und wurde sehr müde. Die Symptome dauerten und um den 22/X schwellen die Augenlider und die Unterschenkel. Die Ödeme nahmen zu und die Augenlider wurden so ödematös, dass Patient fast nicht sehen konnte. Husten stellte sich ein, ebenso Kurzatmigkeit. Nach einer Woche wurde Albumin im Harn gefunden. Bei Bettruhe und Diät gingen die Ödeme grösstenteils zurück; Patient beobachtete aber jetzt, dass der Harn brauner war als vorher, und der Arzt fand viel Blut in demselben. Am 12/XI wurde Patient in die hiesige medizin. Klinik eingeliefert.

Status praesens vom 12/XI 1915: Allgemeinzustand gut. Keine Kopfschmerzen. Keine Dyspnoe; keine Cyanose. Geringfügige Ödeme der Brusthaut und der Beine; übrigens keine Ödeme. Temperatur 37,8. Körpergewicht 41,8 Kilo.

Herz: keine Vergrößerung. Ictus hebed. Leises systolisches Blasesengeräusch über der Herzbasis hörbar, 2:ter Ton akzentuiert. Keine Arrhythmie.

Blutdruck: 140/80 mm Hg.

Lungen: nichts abnormes; kein Pleuraerguss.

Bauch: nicht gespannt; Ascites nicht nachweisbar.

Leber und Milz: nicht vergrößert.

Augenhintergründe: normal. Schlund: keine Angina.

Harn: Tagesmenge 1150 cm³. Spez. Gewicht 1013. Albumin 1%. NaCl 6,5%. Das Sediment enthält rote Blutkörperchen in reichlicher Menge, Leukozyten und Zylinder.

13/XI Rest-N-Bestimmung: Zu den Titrationen wurden N/10 Säure und Lauge verwendet.

100 cm ³ Blutserum enthielten	44,8 mg
100 cm ³ Cerebrospinalflüssigkeit enthielten	23,8 »
Differenz	21,0 »
Der Rest-N der Cerebrospinalflüssigkeit beträgt von dem des Blutserums	53,1 %

Der Wert des Rest-N in dem Blutserum ist das Resultat aus 2 Bestimmungen, jede auf 10 cm³, die bis auf dem zweiten Dezimale gleich grosse Werte gaben. Der Grenzwert der Titrationsmethodik beträgt 1,2% der gefundenen N-Menge. Der Wert des Rest-N in der Cerebrospinalflüssigkeit ist das Resultat einer Bestimmung; der Grenzwert der Titrationsmethodik beträgt 2,3 der gefundenen N-Menge und 2,6% von der Differenz zwischen der Rest-N-Menge in 10 cm³ Blutserum und der in 10 cm³ Cerebrospinalflüssigkeit.

18/XI Wasserversuch: Das spez. Gewicht der unmittelbar vor dem Wassertrinken gelassenen Harnportion betrug 1018.

7 Uhr morgens	1500 cm ³ Wasser nüchtern getrunken.
7,30 » »	56 » Harn spez. Gewicht 1010
8 » »	180 » » » 1004
8,30 » »	190 » » » 1004
9 » »	150 » » » 1003
9,30 » »	245 » » » 1003
10 » »	150 » » » 1003
10,30 » »	45 » » » 1008
11 » »	18 » » » 1015

1034 cm³ Harn in 4 Stunden.

12 Stunden nach dem Wassertrinken waren 1223 cm³ Harn abgeondert und die letzte Portion hatte ein spez. Gewicht von 1019.

Verlauf: Der Allgemeinzustand blieb gut; nur hatte Patient vereinzelte Tage Kopfschmerzen, die weder stark noch langdauernd waren. Die Ödeme schwanden nach einigen Tagen und traten nicht wieder auf.

Die Harnmengen wechselten zwischen 700 und 2000 cm³, betrug meistens 1500—1700 cm³. Das spez. Gewicht betrug 1007—

1026. Die Albuminmengen nahmen schnell ab und am 26/XI war HELLERS Reaktion negativ. Während einiger Tage im Januar 1916 enthielt der Harn spurenweise Albumin, aber beim Verlassen des Krankenhauses war der Harn seit einem Monat albuminfrei. Die Kochsalzmengen betrugen 2,5—9%. Das Sediment enthielt bis Ende Januar 1916 vereinzelte rote Blutkörperchen, Leukozyten und Zylinder; von Anfang Februar an waren nur ab und zu einige Leukozyten zu sehen.

Der Blutdruck war schon einige Tage nach der Einnahme ins Krankenhaus auf 115 mm Hg gesunken und betrug später bei wiederholten Messungen niemals über 120 mm, gewöhnlich aber weniger.

Am 23/II 1916 verliess Patient das Krankenhaus subjektiv gesund und ohne objektive Nierenstörung.

Fall XII.

L—g, S., 19 Jahre alt, Offiziersaspirant.

Anamnese: Vorher immer gesund. Vor etwas mehr als einer Woche beobachtete Patient, dass der Harn wie Blut aussah; gleichzeitig schwoll das Gesicht ein wenig. Am 14/IV 1918 nachts hatte er Kopfschmerzen und erbrach wiederholt; plötzlich begann ein Anfall von allgemeinen Krämpfen und Bewusstlosigkeit. Am folgenden Tage fuhren die Kopfschmerzen fort; das Erbrechen und die Krämpfe aber wiederholten sich nicht. Es wurde Lumbalpunktion gemacht und 200 cm³ Blut durch Venasektion entnommen.

Rest-N-Bestimmung: Zu den Titrationen wurden N/100 Säure und Lauge verwendet.

100 cm ³ Blutserum enthielten	55,75 mg
100 cm ³ Cerebrospinalflüssigkeit enthielten .	28,00 »
Differenz	27,75 »
Der Rest-N der Cerebrospinalflüssigkeit beträgt von dem des Blutserums	50,2 %

Der Wert des Rest-N im Blutserum ist das Resultat aus 2 Bestimmungen, jede auf 10 cm³, von denen die eine 5,572 mg gab, die andere 5,579 mg. Die Differenz zwischen beiden, 0,007 mg, beträgt 0,12 % von dem Mittel aus beiden und 0,25 % von der Differenz zwischen der Rest-N-Menge in 10 cm³ Blutserum und der in 10 cm³ Cerebrospinalflüssigkeit. Der Wert des Rest-N in der Cerebrospinalflüssigkeit ist das Resultat einer Bestimmung auf 10 cm³; der Grenzwert der Titrationsmethodik beträgt 0,18 % der gefundenen N-Menge.

Nach der Lumbalpunktion hörten die Kopfschmerzen und das Erbrechen auf und Patient schlief ein. Am 14/IV wurde er in die hiesige medizin. Klinik geführt.

Status praesens vom 14/IV 1918: Allgemeinzustand gut. Sensorium klar. Keine Dyspnoe, keine Cyanose. Keine Kopfschmerzen. Keine Ödeme. Temperatur 37,3°.

Brust- und Bauchorgane: nichts abnormes.

Blutdruck: 130/70 mm Hg.

Harn: blutig gefärbt; Tagesmenge 1140 cm³, spez. Gewicht 1018. Albumin 3,5 ‰. Das Sediment enthält massenhaft rote Blutkörperchen.

Verlauf: Der Allgemeinzustand blieb gut und Patient hatte weder Kopfschmerzen noch andere subjektive Beschwerden. Die Harnmengen schwankten zwischen 850 und 1345 cm³; das spez. Gewicht betrug 1017—1018. Die Albuminmengen sanken auf 1,5 ‰ am 17/IV und auf 1 ‰ am 20/IV. Das Sediment enthielt rote Blutkörperchen in reichlicher Menge. Der Blutdruck schwankte während der ersten 4 Tage zwischen 130 und 145 mm Hg, sank später und betrug bei täglichen Messungen nicht über 110 mm. Ödeme traten nicht auf.

Am 27/IV verliess Patient das Krankenhaus mit noch bestehender Nierenstörung, um zu Hause gepflegt zu werden.

Fall XIII.

W—d, A., 9 Jahre Alt, Knabe.

Krankengeschichte: Patient wurde am 27/XII 1916 wegen Scharlatina in das städtische epidemische Krankenhaus geführt.

Am 13/I 1917 war das Gesicht ödematös und der Harn enthielt Albumin. Blutdruck 155 mm Hg. Während der folgenden Tage betrugen die Harnmengen 100—350 cm³;

17/XII: Harnmenge 300 cm³; Erbrechen. Vormittags wiederholte Anfälle von klonischen Krämpfen im ganzen Körper. Lumbalpunktion und Venaesektion.

Rest-N-Bestimmung: Zu den Titrationen wurden N/100 Säure und Lauge verwendet.

100 cm ³ Blutserum enthielt	58,20 mg
100 cm ³ Cerebrospinalflüssigkeit enthielten .	30,94 »
Differenz	27,26 »
Der Rest-N der Cerebrospinalflüssigkeit beträgt von dem des Blutserums	53,1 %

Der Wert des Blutserum-Rest-N ist das Mittel aus 2 Bestimmungen, jede auf 10 cm³, von denen die eine 5,818 mg gab, die andere 5,822 mg; der Grenzwert der Titrationsmethodik beträgt 0,08 % vom Mittel aus beiden. Der Wert des Rest-N in der Cerebrospinalflüssigkeit ist das Resultat einer Bestimmung auf 10 cm³; der Grenzwert der Titrationsmethodik beträgt 0,16 % der gefundenen N-Menge und 0,18 % von der Differenz zwischen der Rest-N-Menge in 10 cm³ Blutserum und der in 10 cm³ Cerebrospinalflüssigkeit.

Während der folgenden Wochen war der Zustand sehr schlecht; die Harnmengen wechselten zwischen 100 und 700 cm³ und Krampfanfälle stellten sich ab und zu ein. Vom 27/I ab war Patient zwischen den Anfällen komatös.

Am 2/II starb Patient.

Fall XIV.

J—n, H. G. O., 9 Jahre alt, Knabe.

Anamnese: Als kleines Kind Masern und Keuchhusten; übrigens keine Kinderkrankheiten. März 1918 war eines Tages plötzlich das Gesicht geschwollen; fühlte sich nicht krank und hatte keine Angina. War während 3 Tage bettlägrig, wobei das Gesichtsödem vollkommen verschwand. Die Eltern behaupten, dass der Harn sein gewöhnliches Aussehen hatte.

Am 13/VIII schwell das Gesicht wieder ohne merkbare Ursache; 14/VIII stellt sich Kurzatmigkeit ein und der Bauch nahm an Umfang zu. Die Beine waren nicht geschwollen. Patient fühlte sich matt, hatte Kopfschmerzen und erbrach zweimal.

Status praesens vom 15/VIII 1918: Geringfügige Ödeme im Gesicht; übrigens keine Ödeme. Sensorium klar. Keine Dyspnoe; keine Cyanose. Keine Kopfschmerzen. Temperatur 37,4 Körpergewicht 25,4 Kilo.

Herz: nichts abnormes.

Lungen: gedämpfter Perkussionsschall über beide Lungenbasen; Atemgeräusch daselbst etwas abgeschwächt; mittelblasige Rasselgeräusche in reichlicher Menge. Kein Pleuraerguss.

Bauch: aufgetrieben und gespannt. Ascites nicht sicher nachweisbar.

Leber und Milz: nicht vergrößert.

Augenhintergründe: normal.

Blutdruck: 140/80 mm Hg.

Harn: Tagesmenge 600 cm³, Albumin 7%. Das Sediment enthält massenhaft Leukozyten und Zylinder; rote Blutkörperchen in spärlicher Menge.

17/VIII Lumbalpunktion und Venaesektion.

Rest-N Bestimmung: Zu den Titrationen wurden N/100 Säure und Lauge verwendet.

100 cm³ Blutserum enthielten 61,65 cm

100 cm³ Cerebrospinalflüssigkeit enthielten . 42,02 »

Differenz 19,63 »

Der Rest-N der Cerebrospinalflüssigkeit be-

trägt von dem des Blutserums 68,1 %

Der Wert des Rest-N des Blutserums ist das Mittel aus 2 Bestimmungen, jede auf 10 cm³ von denen die eine 6,162 mg gab, die andere 6,168 mg. Die Differenz zwischen beiden, 0,006 mg, beträgt 0,09 % von dem Mittel aus beiden und 0,30 % von der Differenz zwischen der Rest-N-Menge in 10 cm³ Blutserum und der in 10 cm³ Cerebrospinalflüssigkeit. Der Wert des Rest-N in der Cerebrospinalflüssigkeit ist das Resultat einer Bestimmung auf 10 cm³; der Grenzwert der Titrationsmethodik beträgt 0,12 % der gefundenen N-Menge.

Verlauf: Der Allgemeinzustand blieb gut, das Gesichtsödem schwand innerhalb einiger Tagen und Patient blieb frei von subjektiven Be-

schwerden. Die Harnmengen schwankten zwischen 850 und 2500 cm^3 , betrug meistens um 1700 cm^3 , mit einem spez. Gewichte von 1011—1013. Die Albuminmenge sank schnell, betrug am 27/VIII 1‰, und vom 6/IX ab war Albumin nur spurenweise im Harn vorhanden; am 22/IX war der Harn albuminfrei und blieb es im weiteren Verlaufe des Krankenhausaufenthaltes. Die Kochsalzmengen schwankten zwischen 1 und 7,7‰. Das Sediment nahm allmählich an Menge ab, hielt sich aber viel länger als die Albuminurie; erst Mitte November wurde der Harn sedimentfrei. Der Blutdruck, am 19/VIII 140 mm Hg, war am 24/VIII auf 105 mm gesunken und hielt sich später unter 110 mm; mit vereinzelt Ausnahmen betrug er 95 mm.

31/X Wasserversuch: Die unmittelbar vor dem Wassertrinken gelassene Harnportion hatte ein spez. Gewicht von 1021.

7	Uhr morgens	1000	cm^3	Wasser nüchtern	getrunken.	
8	»	200	»	Harn spez. Gewicht	1003	
9	»	600	»	»	»	1002
10	»	40	»	»	»	1004
11	»	20	»	»	»	1017
		860	cm^3	Harn in 4 Stunden		
12	»	20	cm^3	Harn spez. Gewicht	1018	
1	»	25	»	»	»	1018
3	»	40	»	»	»	1021
5	»	70	»	»	»	1020
7	»	40	»	»	»	1020
		1075	cm^3	Harn in 12 Stunden.		

Am 27/XI verliess Patient das Krankenhaus.

Fall XV.

Ö—1, C. A., 14 Jahre alt, Laufbursche.

Anamnese: Als Kind Morbilli, Pertussis und Varicellae. 10—11 Jahre alt wurde er einmal plötzlich krank mit Kopfschmerzen, Fieber und Erbrechen; der Harn wurde nicht untersucht und die Art der Krankheit ist unbekannt. Seit mehreren Jahren hat er an Kopfschmerzen gelitten, die zuweilen so stark waren, dass er das Bett hüten musste; oft stellte sich gleichzeitig Erbrechen ein.

Am 2/II 1916 wurde Patient plötzlich krank mit Frösteln, Fieber, Kopfschmerzen und Schmerzen im Schlunde und im linken Ohre. Am 7/II wurde Otitis media purulenta sin. von einem Arzte diagnostiziert und Paracentese gemacht. Die Ohreneiterung wurde dann ambulatorisch behandelt. Am 19/II beobachtete die Mutter, dass die Augenlider geschwollen waren und einige Tage später war das ganze Gesicht geschwollen. Patient wurde matt und am 23/II stellten sich Kopfschmerzen und Erbrechen ein; die Stühle waren seit einigen

Tagen diarrhöisch. Am 26/II wurde Patient der hiesigen medizin. Klinik überwiesen.

Status praesens vom 26/II 1916: Muskulatur und Ernährungszustand gut. Sensorium normal. Mässige Kopfschmerzen. Keine Dyspnoe; keine Cyanose. Starke Ödeme im Gesicht und in den Unterschenkeln; übrigens keine Ödeme. Temperatur $37,6^{\circ}$. Körpergewicht 40,1 Kilo.

Herz: nicht vergrössert; systolisches Blasengeräusch über der Herzbasis hörbar. 2:ter Aortenton akzentuiert. Keine Arrhythmie.

Blutdruck: 150/85 mm Hg.

Lungen: nichts abnormes. Beiderseitiger Pleuraerguss von ca. handbreiter Höhe.

Bauch: nicht gespannt; nicht druckempfindlich. Ascites nicht nachweisbar. Leber und Milz: nicht vergrössert.

Augenhintergründe: normal.

Harn: Tagesmenge 500 cm^3 . Spez. Gewicht 1016. Albumin 20%. NaCl 4,6%. Das Sediment enthält reichlich Leukozyten und Zylinder; rote Blutkörperchen sind in mässiger Menge vorhanden.

27/II Rest-N-Bestimmung: Zu den Titrationen wurden N/10 Säure und Lauge verwendet.

100 cm^3 Blutserum enthielten	65,8 mg
100 cm^3 Cerebrospinalflüssigkeit enthielten	37,8 »
Differenz	28,0 »
Der Rest-N der Cerebrospinalflüssigkeit be- trägt von dem des Blutserums	57,4 %

Der Wert des Blutserum-Rest-N ist das Resultat aus 2 Bestimmungen, jede auf 10 cm^3 , die bis in das 2:te Dezimal gleich grosse Werte gaben. Der Grenzwert der Titrationsmethodik beträgt 0,85 % der gefundenen N-Menge. Der Wert des Rest-N in der Cerebrospinalflüssigkeit ist das Resultat einer Bestimmung auf 10 cm^3 ; der Grenzwert der Titrationsmethodik beträgt 1,4 % der gefundenen N-Menge und 2,0 % der Differenz zwischen der Rest-N-Menge in 10 cm^3 Blutserum und der in 10 cm^3 Cerebrospinalflüssigkeit.

Verlauf: Der Zustand besserte sich sehr schnell; die Ödeme schwanden und vom 4/III ab waren sie nicht mehr zu sehen. Die Kopfschmerzen hörten nach einigen Tagen auf, und Patient fühlte sich danach während des ganzen Krankenhausaufenthaltes vollkommen gesund.

Die Harnmengen schwankten zwischen 1000 und 1750 cm^3 , betrugen meistens 1300-1400 cm^3 . Das spez. Gewicht war 1012—1018. Die Albuminmenge war am 29/II auf 9 % gesunken, am 1/III auf 3 % und am 4/III auf 1 %. Danach nahm sie allmählich ab und vom 11/IV war Albumin nur spurenweise im Harne vorhanden bis zum 26/IV; danach war der Harn während der ganzen Beobachtungsdauer albuminfrei. Die Kochsalzmengen schwankten zwischen 27 und 8,4 %. Das Sediment nahm allmählich ab und von Ende Mai ab waren nur vereinzelte Leukozyten zu sehen. Als Patient am 8/VI das Krankenhaus verliess, war der Harn sedimentfrei.

Der Blutdruck war am 7/III auf 120 mm gesunken, hielt sich bis zum 28/III auf diesem Werte und später mit einer einzigen Ausnahme unter 118 mm.

Am 8/VI verliess Patient das Krankenhaus subjektiv gesund und ohne objektive Nierenstörung.

Fall XVI.

S—g, E., 37 Jahre alt, Arbeiter.

Anamnese: Als Kind Masern. Scarlatina und Diphtherie hat er seines Wissens niemals durchgemacht. Luetische Infektion wird verneint.

Am 19/VII erkrankte Patient plötzlich mit Frösteln, Fieber ($39,5^{\circ}$) und Schmerzen in der linken Seite des Halses. Am 23/VII wurde er an der hiesigen chirurgischen Poliklinik untersucht, wo man einen Abszess unter dem linken Kieferwinkel fand; Inzision wurde gemacht und viel Eiter entleert. Patient wurde dann ambulatorisch behandelt. Am 8/VIII beobachtete er zum ersten Mal, dass Hände, Füsse und Gesicht geschwollen waren; die Inzisionswunde am Halse war dann beinahe geheilt. Seit einer Woche fühlt er sich auffallend matt und müde. Am 11/VIII wurde er der hiesigen medizin. Klinik überwiesen.

Status praesens vom 11/VIII 1915: Kräftig gebauter und gut genährter Mann mit blasser Hautfarbe und mässigen Ödemen im Gesicht, in den Händen und Füssen. Nasenbluten. Geringfügige Kopfschmerzen. Keine Dyspnoe. Keine Cyanose. Temperatur $37,6^{\circ}$. Körpergewicht 76,8 Kilo.

Herz: nichts abnormes.

Blutdruck: 160/95 mm Hg.

Lungen: nichts abnormes. Kein Pleuraerguss.

Bauchorgane ohne abnormen Befund; Ascites nicht nachweisbar.

Augenhintergründe: normal. Wassermann im Blute negativ.

Harn: Tagesmenge 1850 cm^3 . Spez. Gewicht 1016. Albumin 8%. NaCl 7,5%. Das Sediment enthält reichlich Leukozyten, Zylinder verschiedener Art und rote Blutkörperchen. Am 16/VIII wurde ein Wasserversuch nach KLAUS HANSEN und GRÖNDAHL ausgeführt. Die Harnmengen betrugen während der 3 vorhergehenden Tagen 1500, 1900 und 1550 cm^3 . Während der 3 Tage mit Trockendiät waren sie 1300, 1300 und 1250 cm^3 und während der 3 folgenden mit reichlicher Flüssigkeitszufuhr 1250, 2800 und 3000 cm^3 .

Verlauf: Nach einer Woche waren die Ödeme verschwunden und Patient fühlte sich gut; hatte keine Kopfschmerzen. Die Harnmengen schwankten bis Mitte September zwischen 1250 und 3000 cm^3 — waren meist um 1700 cm^3 — mit einem spez. Gewicht von 1006—1020. Die Albuminmenge sank auf 7% am 16/VIII, 3,5% am 20/VIII, 1% am 3/IX und hielt sich dann um diesen Wert bis Ende September. Die Kochsalzmengen betrugen 4,8—7,2%. Das Sediment enthielt Zylinder, rote und weisse Blutkörperchen in wechselnder Menge.

Der Blutdruck war am 3/IX auf 145 mm Hg gesunken.

17/IX Wasserversuch: Die unmittelbar vor dem Wassertrinken gelassene Harnportion hatte ein spez. Gewicht von 1011.

7	Uhr morgens	1500	cm ³	Wasser nüchtern	getrunken.
8,45	»	400	»	Harn spez. Gewicht	1006
10,24	»	300	»	»	1007
		700	cm ³	Harn in 3 ¹ / ₂ Stunden	
12,50	Uhr	300	cm ³	Harn spez. Gewicht	1010
3,45	»	350	»	»	1009
6,30	»	325	»	»	1011
		1675	cm ³	Harn in 11 ¹ / ₂ Stunden.	

18/IX Lumbalpunktion und Venaesektion.

Rest-N-Bestimmung: Zu den Titrationen wurden N/10 Säure und Lauge verwendet.

100	cm ³	Blutserum	enthielten	72,5	mg
100	cm ³	Cerebrospinalflüssigkeit	enthielten	54,6	»
Differenz				17,9	»
Der Rest-N der Cerebrospinalflüssigkeit be-					
trägt von dem des Blutserums					
				75,3	%

Der Wert des Blutserumsrest-N ist das Mittel aus 2 Bestimmungen, jede auf 10 cm³, von denen die eine 7,23 mg gab, die andere 7,28 mg. Der Grenzwert der Titrationsmethodik beträgt 0,77 % von dem Mittel aus beiden. Der Wert des Rest-N in der Cerebrospinalflüssigkeit ist das Resultat einer Bestimmung auf 10 cm³; der Grenzwert der Titrationsmethodik beträgt 1,0 % der gefundenen N-Menge und 3,1 % von der Differenz zwischen der Rest-N-Menge in 10 cm³ Blutserum und der in 10 cm³ Cerebrospinalflüssigkeit.

In der Fortsetzung besserte sich der Zustand allmählich. Das Blutdruck war am 8/X auf 110 mm Hg gesunken und überstieg später bei wiederholten Messungen niemals 120 mm. Die Symptome von Seiten des Harns besserten sich und vom 8/XII ab war der Harn albumin- und sedimentfrei. Subjektiv fühlte Patient sich vollkommen gesund. Am 20/XII verliess Patient das Krankenhaus. Bei späteren mit längeren Zwischenräumen wiederholten Untersuchungen war der subjektive Zustand immer gut, der Blutdruck war normal und der Harn frei von Albumin und Sediment.

Fall XVII.

Z—t, J. E., 37 Jahre alt. Arbeiter.

Anamnese: Immer gesund bis Mitte September 1915; bekam dann ein Abszess in der linken Fusssole. Inzision wurde gemacht und Patient wurde ambulatorisch gepflegt. Am 26/IX fühlte er sich übel und am 28/IX schwellen das Gesicht und die Unterschenkel; während der nächstfolgenden Tage nahm die Schwellung zu und Pa-

tient fühlte sich sehr matt und hatte Seitenstechen. Am 1/X abends kam er in die hiesige medizin. Klinik.

Status praesens vom 1/X 1915: Allgemeinzustand sehr mitgenommen. Hautfarbe blass. Starke Dyspnoe. Deutliche aber nicht besonders starke Ödeme des ganzen Körpers. Temperatur 37,8°.

Herz: keine Vergrösserung. Reine Töne. 2:ter Aortenton stark akzentuiert. Keine Arrhythmie.

Blutdruck: 285 mm Hg.

Lungen: Über die Rückseite der rechten Lunge mittelblasige feuchte Rasselgeräusche hörbar. Keine Dämpfung; kein Bronchialatmen. Kein Pleuraerguss.

Bauchorgane: nichts abnormes. Ascites nicht nachweisbar.

Harn: Menge nicht messbar, da der Harn meistens ins Bett geht. Albumin 1,1 %. Das Sediment enthält rote Blutkörperchen, Leukozyten und Zylinder in reichlicher Menge.

Am 2/X 1 Uhr vormittags wurde Patient sehr unruhig und desorientiert und die Dyspnoe nahm zu. Diffus über beide Lungen waren kleinblasige feuchte Rasselgeräusche wie bei Lungenödem hörbar. Lumbalpunktion und Venasektion wurden gemacht und nach 1/2 Stunde besserte sich die Dyspnoe.

Vormittags war Patient wieder bewusst aber stark dyspnoisch und cyanotisch. Rest-N-Bestimmung: Zu den Titrationen wurden N/10 Säure und Lauge verwendet.

100 cm³ Blutserum enthielten 84,0 mg

100 cm³ Cerebrospinalflüssigkeit enthielten . 54,6 »

Differenz 29,4 »

Der Rest-N der Cerebrospinalflüssigkeit beträgt von dem des Blutserums 65,0 %

Der Wert des Blutserum-Rest-N ist das Resultat aus 2 Bestimmungen, jede auf 10 cm³, die bis auf dem zweiten Dezimale gleich grosse Werte gaben; der Grenzwert der Titrationsmethodik beträgt 0,66 % der gefundenen N-Menge. Der Wert des Rest-N in der Cerebrospinalflüssigkeit ist das Resultat einer Bestimmung auf 10 cm³; der Grenzwert der Titrationsmethodik beträgt 1,0 % der gefundenen N-Menge und 1,9 % von der Differenz zwischen der Rest-N-Menge in 10 cm³ Blutserum und der in 10 cm³ Cerebrospinalflüssigkeit.

11,30 Uhr vormittags wurde der Zustand plötzlich schlechter und die Herzaktion wurde schnell und arhythmisch. Die Herzschwäche nahm trotz Stimulantia zu und 2 Uhr nachmittags starb Patient.

Die Sektion ergab: Glomerulonephritis diffusa. Pneumonia crouposa lob. sup. pulmon. sin. et lob. omnium pulmon. dxt. (engoument). Ödema pulmonum. Atherosclerosis art. coronar. cord. dxt.

Untersuchung der Nieren (Dr. H. BERGLUND): Ausschliesslich intrakapilläre, diffuse akute oder subakute Glomerulonephritis mit geringfügigen und vereinzelt interstitiellen Herden und mässig erweiterten Tubulis. Geringfügige hyalin-tröpfige Entmischung. Vereinzelt Glomerulusschlingen, gewöhnlich die am meisten peripher gelegenen

des Knäuels, sind hyalinisiert und die Kerne untergegangen. Arteriolae und gröbere Gefässe ohne Anmerkung.

Fall XVIII.

H—n, A., 43 Jahre alt, Bauer.

Anamnese: Als Kind Masern. Vor 15 Jahren, als er in Australien weilte, machte er zweimal Dysenterie durch. Dezember 1916—Januar 1917 wurde er in einem Krankenhause wegen Magenbeschwerden gepflegt; Wahrscheinlichkeitsdiagnose: Ulcus ventriculi. Nach Verlassen des Krankenhauses fuhren die Magenbeschwerden fort. Am 1/II 1917 erkrankte Patient plötzlich mit Frösteln, Fieber — $39,5^{\circ}$ — und Schmerzen im Schlunde. Hütete das Bett bis er am 6/II afebril wurde; er fühlte sich fortwährend matt und am 9/II merkte er, dass das Gesicht geschwollen war. Am 13/II waren auch die Beine geschwollen und Patient wurde wieder bettlägrig; die Harnmengen waren dann seit einigen Tagen auffallend gering und der Harn von dunkler Farbe. Albumin wurde in demselben gefunden. Während der nächstfolgenden Tage nahm die Schwellung zu und am 15/II war auch der Bauch stark aufgetrieben und Patient hatte mehrere dünne Stühle. Am 18/II wurde Patient in die hiesige medizin. Klinik eingeliefert.

Status praesens vom 18/II 1917: Kräftig gebauter Mann mit blasser Hautfarbe. Gesicht und Beine ödematös; übrigens keine Ödeme. Kopfschmerzen. Temperatur $36,8^{\circ}$. Körpergewicht 73,1 Kilo.

Herz: keine Vergrößerung; kein Blasengeräusch. 2:ter Aortenton akzentuiert. Keine Arrhythmie.

Blutdruck: 140/80 mm Hg.

Lungen: nichts abnormes; kein Pleuraerguss.

Bauchorgane: nichts abnormes; Ascites nicht nachweisbar.

Harn: Tagesmenge 600 cm^3 ; spez. Gewicht 1010. Albumin 1,5 %. NaCl 0,5 %. Das Sediment enthält Leukozyten und rote Blutkörperchen in reicher Menge und vereinzelte Zylinder.

20/II Lumbalpunktion und Venaesektion.

Rest-N-Bestimmung: Zu den Titrationen wurden N/100 Säure und Lauge verwendet.

100 cm^3 Blutserum enthielten	95,23 mg
100 cm^3 Cerebrospinalflüssigkeit enthielten	79,80 mg
Differenz	15,43 mg
Der Rest-N der Cerebrospinalflüssigkeit beträgt von dem des Blutserums	83,7 %.

Der Wert des Rest-N des Blutserums ist das Mittel aus 2 Bestimmungen, jede auf 10 cm^3 , von denen die eine 9,520 mg gab, die andere 9,527 mg. Die Differenz zwischen beiden, 0,007 mg, beträgt 0,07 % vom Mittel und 0,45 % von der Differenz zwischen der Rest-N-Menge in 10 cm^3 Blutserum und der in 10 cm^3 Cerebrospinal-

flüssigkeit. Der Wert des Rest-N in der Cerebrospinalflüssigkeit ist das Mittel aus 2 Bestimmungen, jede auf 10 cm³, von denen die eine 7,977 mg gab, die andere 7,982 mg. Der Grenzwert der Titrationsmethodik beträgt 0,06 % vom Mittel aus beiden.

Verlauf: Der Allgemeinzustand besserte sich allmählich; die Kopfschmerzen dauerten einige Wochen, nahmen aber an Stärke ab und von 11/III ab war Patient ödemfrei und fühlte sich vollkommen gesund. Die Harnmengen schwankten zwischen 600 und 3000 cm³, betrugen meistens um 2000 cm³ mit einem spez. Gewichte von 1009—1021. Die Albuminmenge sank auf 1 % am 7/III und betrug von 24/III ab nur Spuren. Das Sediment nahm an Menge ab, doch waren während des ganzen Krankenhausaufenthaltes vereinzelte rote Blutkörperchen im Harne zu finden. Der Blutdruck war am 24/II auf 125 mm Hg. gesunken.

Am 10/IV verliess Patient das Krankenhaus.

Fall XIX.

H—s, K. A., 17 Jahre alt, Laufbursche.

Anamnese: Als Kind gesund, ebenso später. Mitte September 1915 wurde Patient allmählich matt und müde und fing an zu husten; arbeitete aber wie vorher. Seit 3/X wegen dieser Beschwerden bettlägrig. Seit Anfang Oktober ist der Harn trüber gewesen als vorher; Patient fühlte Stechen in der linken Brusthälfte und wurde allmählich kurzatmig.

Status praesens vom 6/X 1915: Hautfarbe blass. Mässige Dyspnoe. Keine Cyanose. Hustet viel. Geringfügige Malleolarödeme. Fühlt sich nicht besonders krank. Temperatur 37°. Körpergewicht 60,1 Kilo.

Lungen: linkseitiger Pleuraerguss, an der Rückenseite bis zur Spina scapulae reichend, an der Vorderseite zur Clavicula. Atemgeräusch stark abgeschwächt. Vereinzelte Rasselgeräusche hörbar.

Punktion der linken Pleura: klares seröses Exsudat.

Herz: Grenze nach rechts 7 cm nach rechts von der Mittellinie. Reine Töne. Keine Arrhythmie.

Blutdruck: 130/90 mm Hg.

Harn: Tagesmenge 800 cm³; Albumin 12 %. Das Sediment enthält massenhaft rothe Blutkörperchen und zahlreiche Leukozyten und Zylinder.

Verlauf: Während der folgenden Woche breiteten sich die Ödeme in den Unterschenkeln und Füßen aus, das Gesicht wurde ödematös und am 14/X war Ascites deutlich nachweisbar. Blutdruck 115 mm Hg. Der Harn enthielt 11 % Albumin; spez. Gewicht 1016. Das Sediment enthält rote Blutkörperchen in kleinerer Menge als vorher.

Am 18/X war der Blutdruck auf 150 mm Hg. gestiegen. Der linkseitige Pleuraerguss war etwas vermindert und Ascites war nicht länger nachweisbar; übrigens waren die Ödeme unverändert. Augenhintergründe normal.

19/X Blut: Hämoglobin 68 %.
 Rote Blutkörperchen 4500000.
 Weisse » 12400.

20/X Blutdruck 160/120 mm Hg.

Harn: Das Sediment enthält reichlich Leukozyten, aber spärlich rote Blutkörperchen und Zylinder.

22/X Blutdruck 174/115 mm Hg. Augenhintergründe normal
 10 Uhr abends plötzlicher Anfall von Bewusstlosigkeit und allgemeinen Krämpfen. Unmittelbar nach dem Anfalle wurden Venäsektion und Lumbalpunktion gemacht. Später während der Nacht 2 neue Krampfanfälle. Als Patient kurz nach den Anfällen erwachte, hatte er keine Kopfschmerzen.

Rest-N-Bestimmung: Zu den Titrationen wurden N/10 Säure und Lauge verwendet.

100 cm ³ Blutserum enthielten	110,4 mg
100 cm ³ Cerebrospinalflüssigkeit enthielten	77,7 mg
Differenz	32,7 mg
Der Rest-N der Cerebrospinalflüssigkeit beträgt von dem des Blutserums . . .	70,3 %.

Der Wert des Blutserum-Rest-N ist das Mittel aus 2 Bestimmungen, jede auf 10 cm³, von denen die eine 11,03 mg gab, die andere 11,06 mg. Der Grenzwert der Titrationsmethodik beträgt 0,50 % von dem Mittel aus beiden. Der Wert des Rest-N in der Cerebrospinalflüssigkeit ist das Resultat einer Bestimmung auf 20 cm³; der Grenzwert der Titrationsmethodik beträgt 0,36 % der gefundenen N-Menge und 1,7 % von der Differenz zwischen der Rest-N-Menge in 10 cm³ Blutserum und der in 10 cm³ Cerebrospinalflüssigkeit.

26/X Blutdruck während der letzten Tage 140—160 mm Hg. Kein Krampfanfall; Patient ist somnolent und fühlt sich sehr krank. Harn: Spez. Gewicht 1012. Das Sediment enthält grosse Mengen Leukozyten. NaCl 1 ‰. Albumin 12 ‰. 7 Uhr abends Anfall von allgemeinen Krämpfen und Bewusstlosigkeit. Unmittelbar nach dem Anfalle Lumbalpunktion und Venäsektion. Etwas später ein neuer Anfall.

Rest-N-Bestimmung: Zu den Titrationen wurden N/10 Säure und Lauge verwendet.

100 cm ³ Blutserum enthielten	129,5 mg
100 cm ³ Cerebrospinalflüssigkeit enthielten	89,6 mg
Differenz	39,9 mg
Der Rest-N der Cerebrospinalflüssigkeit beträgt von dem des Blutserums . . .	69,1 %.

Der Wert des Blutserum-Rest-N ist das Resultat aus 2 Bestimmungen, jede auf 10 cm³, die bis auf dem zweiten Dezimale gleich grosse Werte gaben. Der Grenzwert der Titrationsmethodik beträgt 0,43 % der gefundenen N-Menge. Der Wert des Rest-N in der Ce-

rebrospinalflüssigkeit ist das Resultat einer Bestimmung auf 10 cm³; der Grenzwert der Titrationsmethodik beträgt 0,62 % der gefundenen N-Menge und 1,4 % von der Differenz zwischen der Rest-N-Menge in 10 cm³ Blutserum und der in 10 cm³ Cerebrospinalflüssigkeit.

Während des folgenden Monats traten keine Krampfanfälle auf; Patient war somnolent, zeitweise vollkommen umnebelt. Die Ödeme waren im grossen ganzen unverändert. Am 11/XI wurden 800 cm³ Flüssigkeit aus der linken Pleura entleert; spez. Gewicht 1011; Albumin 2 %. Die Harnmengen betrugen 700—1375 cm³; spez. Gewicht 1009—1016. Die Albuminmenge, am 30/X 25 %, sank ziemlich schnell und hielt sich von Mitte November um 7 %. NaCl 1—3,5 %. Das Sediment enthielt während der ganzen Krankheitsdauer Leukozyten, Zylinder und rote Blutkörperchen in wechselnder Menge. Der Blutdruck, am 31/X 160 mm Hg, sank Anfang November auf 135 mm und hielt sich später um 130 mm. Von Anfang December an wurde der Allgemeinzustand schlechter.

9/XII Atmung tief. Krampfanfälle und Bewusstlosigkeit. Lumbalpunktion und Venäsektion.

Rest-N-Bestimmung: Zu den Titrationen wurde N/10 Säure und Lauge verwendet.

100 cm ³ Blutserum enthielten	194,8 mg
100 cm ³ Cerebrospinalflüssigkeit enthielten	151,2 mg
Differenz	43,4 mg
Der Rest-N der Cerebrospinalflüssigkeit beträgt von dem des Blutserums	77,6 %.

Der Wert des Blutserum-Rest-N ist das Mittel aus 2 Bestimmungen, jede auf 10 cm³, von denen die eine 19,46 mg gab, die andere 19,50 mg. Der Grenzwert der Titrationsmethodik beträgt 0,29 % von dem Mittel aus beiden. Der Wert des Rest-N in der Cerebrospinalflüssigkeit ist das Resultat einer einzigen Bestimmung auf 10 cm³; der Grenzwert der Titrationsmethodik beträgt 0,37 % der gefundenen N-Menge und 1,2 % von der Differenz zwischen der Rest-N-Menge in 10 cm³ Blutserum und der in 10 cm³ Cerebrospinalflüssigkeit.

Am 10/XII starb Patient.

Die Sektion ergab: (Nephritis parenchymatosa subacuta hämorrhagica). Bronchopneumoniæ dxt. Pleuritis subacuta sero-fibrinosa tuberculosa sin. Tuberculosis lymphoglandorum. Tubercula lienis. Hydrops universalis. Hyperplasia subacuta tonsillarum et lymphoglandorum colli. Otitis media purulenta bilateralis.

Untersuchung der Nieren (Dr. H. BERGLUND): Die linke Niere wiegt 280 g. Sie ist von schlaffer Konsistenz. Unter der Kapsel dichtstehende punktförmige Blutungen. Der Schnittrand schwillt. Die Schnittfläche glatt. Die Rinde bedeutend verdickt. Die Grenze gegen die Pyramiden unscharf. Die Schnittfläche von schmutzig weissgelber Farbe. Die Zeichnung in der Rinde ganz aufgehoben. In der Rinde nur punktförmige rote Flecken. Die Glomeruli erscheinen bei schiefer Beleuchtung als graue Punkte. Die Gefässe

treten nicht besonders hervor. Die Kapsel lässt sich mit gewöhnlicher Leichtigkeit ablösen. Die Nierenoberfläche glatt ohne Einziehungen. Übriggebliebene fötale Lobierung. — Die rechte Niere wiegt 270 g und hat dasselbe Aussehen wie die linke.

Mikroskopisch: Diffuse Glomerulonephritis, hauptsächlich von intrakapillärem Typus; hie und da auch zellenreiche Halbmonde. An einigen Stellen erweiterte Tubuli mit halbhochem, kubischem Epithel. Reichlich hyalin-tröpfige und lipoide Degeneration des Epithels. Interstitiell ziemlich reichlich mit lipoiden Körnchen. Nicht ganz unbedeutende interstitielle Zellenherde um die Glomeruli.

Fall XX.

B—g, K. H., 5 Jahre alt, Knabe.

Krankengeschichte: Patient wurde am 17 XII 1916 wegen Scarlatina in das städtische epidemische Krankenhaus eingeliefert. Am 1/I 1917 Schuppung. Die Harnmenge betrug 2500 cm³ und der Harn enthielt Albumin und rote Blutkörperchen im Sedimente. Blutdruck 150 mm Hg.

Vom 4/I—10/I Anurie.

Am 10/I 75 cm³ Harn.

Während der folgenden Tage waren die Harnmengen einige Hundert cm³ und am 13/I enthielt der Harn 5 % Albumin.

Am 20/I Anfall von klonischen Krämpfen im ganzen Körper und Bewusstlosigkeit. Harnmenge 200 cm³. Lumbalpunktion und Venæsektion.

Rest-N-Bestimmung: Zu den Titrationen wurden N 10 Säure und Lauge verwendet.

100 cm ³ Blutserum enthielten	211,4 mg
100 cm ³ Cerebrospinalflüssigkeit enthielten	126,7 mg
Differenz	84,7 mg
Der Rest-N der Cerebrospinalflüssigkeit beträgt von dem des Blutserums	59,9 %.

Der Wert des Blutserum-Rest-N ist das Resultat aus 2 Bestimmungen, jede auf 10 cm³, die bis in das zweite Dezimal gleich grosse Werte gaben; der Grenzwert der Titrationsmethodik beträgt 0,26 % der gefundenen N-Menge. Der Wert des Rest-N in der Cerebrospinalflüssigkeit ist das Resultat einer Bestimmung auf 10 cm³, der Grenzwert der Titrationsmethodik beträgt 0,44 % der gefundenen N-Menge und 0,66 % von der Differenz zwischen der Rest-N-Menge in 10 cm³ Blutserum und der in 10 cm³ Cerebrospinalflüssigkeit.

Während der folgenden Tage hatte Patient wiederholte Anfälle; zwischen den Anfällen war er somnolent. Die Harnmengen betrugen 300—400 cm³ und der Harn enthielt um 0,5 % Albumin.

Am 30/I starb Patient.

Die Untersuchungsergebnisse sind in folgender Tabelle zusammengeführt.

		Rest-N in 100 cm ³ Blutserum	Rest-N in 100 cm ³ Cerebro- spinalflüssig- keit	Differenz	Der Rest-N der Cerebro- spinalflüssig- keit beträgt von dem des Blut- serums
Fall	I	25,25 mg	14,02 mg	11,23 mg	55,5 %
»	II	28,04 »	15,40 »	12,64 »	54,9 %
»	III	29,4 »	16,1 »	13,3 »	54,7 %
»	IV	32,24 »	20,25 »	11,99 »	62,8 %
»	V	32,50 »	16,10 »	16,40 »	49,5 %
»	VI	33,61 »	22,33 »	11,28 »	66,4 %
»	VII	35,02 »	11,90 »	23,12 »	33,9 %
»	VIII	38,50 »	22,25 »	16,25 »	57,7 %
»	IX	40,64 »	26,60 »	14,04 »	65,4 %
»	X	41,32 »	19,23 »	22,09 »	46,5 %
»	XI	44,8 »	23,8 »	21,0 »	53,1 %
»	XII	55,75 »	28,00 »	27,75 »	50,2 %
»	XIII	58,20 »	30,94 »	27,26 »	53,1 %
»	XIV	61,65 »	42,02 »	19,63 »	68,1 %
»	XV	65,8 »	37,8 »	28,0 »	57,4 %
»	XVI	72,5 »	54,6 »	17,9 »	75,3 %
»	XVII	84,0 »	54,6 »	29,4 »	65,0 %
»	XVIII	95,23 »	79,80 »	15,43 »	83,7 %
»	XIX (Best. 1)	110,4 »	77,7 »	32,7 »	70,3 %
»	» (Best. 2)	129,5 »	89,6 »	39,9 »	69,1 %
»	» (Best. 3)	194,8 »	151,2 »	43,4 »	77,6 %
»	XX	211,4 »	126,7 »	84,7 »	59,9 %

In den oben mitgeteilten Fällen von akuter Glomerulonephritis schwankten die Rest-N-Werte der Blutsera zwischen 22,25 mg und 211,4 mg in 100 cm³; die Rest-N-Mengen der Cerebrospinalflüssigkeiten waren auch hier durchgehend kleiner und unterstiegen die der entsprechenden Blutsera mit 11,23 bis 84,7 mg pr 100 cm³.

In allen Fällen sind die Werte des Blutserum-Rest-N Resultate aus Doppelbestimmungen auf 10 cm³; viermal (Fall I, XII, XIV und XVIII) waren die Differenzen zwischen den beiden Bestimmungen grösser als der Grenzwert der Titrationsmethodik und betrugen 0,07 %—0,23 % der gefundenen Mit-

telwerten und 0,25 %—0,53 % von den Differenzen zwischen den Rest-N-Mengen in 10 cm³ Blutserum und denen in 10 cm³ Cerebrospinalflüssigkeit. In den übrigen Fällen betrug der Grenzwert der Titrationsmethodik von den Rest-N-Mengen in 10 cm³ 0,08 %—1,9 % und von den Differenzen zwischen den Rest-N-Mengen in 10 cm³ Blutserum und denen in 10 cm³ Cerebrospinalflüssigkeit 0,18 %—4,2 %.

Die Werte des Rest-N in der Cerebrospinalflüssigkeit sind fünfmal (I, II, V, VIII und XVIII) Resultate aus Doppelbestimmungen auf 10 cm³; in allen waren die Differenzen zwischen den beiden Bestimmungen kleiner als der Grenzwert der Titrationsmethodik und dieser betrug 0,06 %—0,36 % von den berechneten Mittelwerten. In den anderen Fällen wurde nur eine Bestimmung auf 10 cm³ ausgeführt und der Grenzwert der Titrationsmethodik betrug 0,12 %—2,3 % von den gefundenen Rest-N-Mengen.

In den 7 ersten Fällen, die Rest-N-Werte des Blutserums darboten, deren Grenzen mit den bei Nierengesunden gefundenen im grossen ganzen zusammenfallen, waren auch die prozentischen Werte des Cerebrospinalflüssigkeit-Rest-N vom Blutserum-Rest-N grösstenteils dieselben wie bei Nierengesunden; wie bei den Nephrosen, so war auch hier der höchste gefundene Wert, 66,4 % (Fall VI), ein wenig grösser als der obere Grenzwert bei Nierengesunden, 64,3 %. In Fall VII war der Wert, 33,9 %, auffallend tief im Verhältnis sowohl zu den Werten in den übrigen Fällen von akuter Glomerulonephritis als auch zu den niedrigsten prozentischen Werten bei Nierengesunden und bei Nephrosen. Auch in den Fällen VIII—XV mit mässiger Erhöhung des Rest-N zeigten die prozentischen Werte Schwankungen innerhalb derselben Grenzen.

In allen diesen Fällen bestand kein strenger Parallelismus zwischen Höhe der Rest-N-Retention und Grösse der prozentischen Werte innerhalb der besprochenen Grenzen.

In den folgenden 3 Fällen (XVI—XVIII) mit einem Rest-N-Gehalt der Blutsera von 72,5 mg—95,23 mg in 100 cm³ ist der prozentische Wert zweimal deutlich höher als bei Nierengesunden und in den bisher besprochenen Fällen von akuter Glomerulonephritis, und in dem letzten derselben liegt er ungefähr auf derselben Stufe wie in den letzten 2 Nephrosefällen mit 137,1 mg und 323,0 mg Rest-N in 100 cm³ Blutserum.

In den 2 letzten Fällen mit 110,4 mg und 211,4 mg Rest-N in 100 cm³ Blutserum betrug die prozentischen Werte 59,9 %—77,6 %; Fall XX mit 59,9 % liegt vollkommen innerhalb der bei normalen Rest-N-Werten beobachteten Schwankungen und Fall XIX, Best. 1 und 2, mit 70,3 % und 69,1 % erhebt sich nur unbedeutend über die obere Grenze derselben. In Fall XIX, Best. 3, mit 77,6 % ist die Erhöhung zwar deutlicher ausgeprägt, erreicht doch nicht dieselbe Grösse wie in Fall XVIII mit niedrigerem Rest-N-Gehalt des Blutserums und ist auch nicht so gross wie im 9:ten Nephrosefalle mit 137,1 mg Rest-N in 100 cm³ Blutserum.

Die Fälle, die zur Genesung gelangten, zeigten entweder vollkommen normale Werte des Rest-N oder einige mässige Erhöhung desselben; unter diesen Fällen betrug der höchste gefundene Wert (Fall XVI) 72,5 mg in 100 cm³. Von Fall XVIII, der beim Verlassen des Krankenhauses noch objektive Zeichen der Nierenstörung darbot, weiss man nicht, ob diese später zur Ausheilung gekommen ist; doch macht das ziemlich lange Bestehen der Krankheit einen Übergang ins chronische Stadium ziemlich wahrscheinlich. Die 2 letzten Fälle mit einem Rest-N-Gehalt des Blutserums von 110,4—211,4 mg in 100 cm³ starben beide.

Diese Beobachtungen stimmen mit den von VOLHARD gemachten überein, nach denen die akuten zur Genesung kommenden Glomerulonephritiden oft normale Blutrest-N-Werte zeigen, während anderseits Erhöhungen derselben von 50—100 mg in 100 cm³ nicht selten sind. Doch war der höchste von VOLHARD in einem derartigen Falle beobachtete Wert, 195 mg in 100 cm³, viel grösser als der entsprechende Wert in meinen Fällen.

Chronische Glomerulonephritis.

Fall I.

N—m. B. K., 34 Jahre alt; Postbeamter.

Anamnese: Immer gesund bis 1907; wurde dann in einem Krankenhause einen Monat wegen Pericarditis acuta und Pleuritis exsudativa gepflegt. Beim Verlassen des Krankenhauses war Patient subjectiv und objectiv symptomfrei. Der Harn war bei wiederholten Untersuchungen albuminfrei. 1909 wurde Patient in demselben

Krankenhaus wegen Erysipelas faciei und Bronchitis acuta gepflegt. Anfangs enthielt der Harn Spuren von Albumin; sie schwanden aber beim Rückgang des Fiebers. 1912, als er in demselben Krankenhaus wegen Neurosis gepflegt wurde, war der Harn albuminfrei und das Herz war nicht hypertrophisch und die Herztöne waren rein. Während 1912 und 1913 konnte Patient wegen Nervosität und Schlaflosigkeit nicht arbeiten und fühlte sich sehr matt. In November 1913 erkrankte er plötzlich mit heftigen Durchfällen; sie führten 4 Tage fort. Das Gesicht, die Hände und die Unterschenkel schwellen einige Tage später und ab und zu wurde Patient von Kopfschmerzen belästigt. Nach 14 Tagen wurde er von einem Arzte untersucht, wobei der Harn Albumin enthielt. Da der Zustand sich nicht besserte, wurde Patient am 15 XII 1913 in die hiesige medizin. Klinik geführt.

Status praesens vom 15 XII 1913: Allgemeinzustand gut. Keine Dyspnoe; keine Cyanose. Mässige Ödeme in den Unterschenkeln, übrigens keine Ödeme. Keine Höhlenwassersucht.

Temperatur: afebril.

Herz: nichts abnormes.

Lungen: diffuse trockene Bronchitis beider Lungen.

Bauchorgane: nichts abnormes.

Augenhintergründe: normal.

Blutdruck: 140 mm Hg.

Harn: Tagesmenge 1100 cm³. Albumin 1,5 %. Das Sediment enthielt rote Blutkörperchen, Leukozyten und Zylinder in reichlicher Menge.

Verlauf: Während der 2 ersten Wochen des Krankenhausaufenthaltes stieg die Albuminmenge auf 6 % und hielt sich mit geringen Schwankungen um diesen Wert bis Ende Februar. Das Sediment war reichlich und enthielt immer rote Blutkörperchen. Die anfangs vorhandenen Ödeme schwanden während der ersten Woche; später traten Ödeme ab und zu auf, schwanden aber jedesmal nach einigen Tagen. Die Bronchitis ging schnell zurück und Patient fühlte sich gesund und hatte weder Kopfschmerzen noch andere subjektive Beschwerden. Als Patient Ende März das Krankenhaus verliess, enthielt der Harn 5 % Albumin und rote Blutkörperchen in spärlicher Menge, und er war ödemfrei. Der Blutdruck hatte 140 mm Hg. niemals überschritten.

Nach Verlassen des Krankenhauses konnte Patient nicht arbeiten; sobald er mit einer Arbeit anfang, wurde er nach einer Stunde sehr müde und konnte nicht fortsetzen. Er war aber niemals geschwollen und hatte weder Kopfschmerzen noch Herzbeschwerden. Seit Spätsommer 1915 hat die Mattigkeit zugenommen, weshalb Patient am 5 XI 1915 wieder in die hiesige medizin. Klinik kam.

Status praesens vom 5 XI 1915: Allgemeinzustand gut; das Gesicht ist gedunsen, aber weder in demselben noch anderswo sind palpable Ödeme vorhanden. Keine Höhlenwassersucht. Sensorium klar. Keine subjektiven Beschwerden. Temperatur afebril.

Brust und Bauchorgane: nichts abnormes.

Blutdruck: 155/85 mm Hg.

Augenhintergründe: normal.

Harn: Tagesmenge 1600 cm³. Spez. Gewicht 1015. Albumin 2‰ NaCl 4,5 ‰. Das Sediment ist sehr spärlich und enthält Leukozyten und Zylinder.

6/XI: Wasserversuch: 6 Uhr morgens 1000 cm³ Wasser nüchtern getrunken.

7	Uhr morgens	27	cm ³	Harn spez. Gewicht	1009
7,30	»	115	»	»	1005
8	»	220	»	»	1002
8,30	»	130	»	»	1003
9	»	170	»	»	1003
9,30	»	175	»	»	1003
10	»	50	»	»	1006

887 cm³ Harn nach 4 Stunden.

Nach 6 Stunden waren 1000 cm³ Harn abgesondert und das spez. Gewicht hatte den Wert von 1030 erreicht.

14/XI: Lumbalpunktion und Venaesektion.

Rest-N-Bestimmung: Zu den Titrationsen wurden N/10 Säure und Lauge verwendet.

100 cm³ Blutserum enthielten 28,0 mg

100 cm³ Cerebrospinalflüssigkeit enthielten . 19,6 mg

Differenz 18,4 mg

Der Rest-N der Cerebrospinalflüssigkeit beträgt von dem des Blutserums 70,0 %.

Der Wert des Blutserum-Rest-N ist das Resultat aus 2 Bestimmungen, jede auf 10 cm³, die bis in das zweite Dezimal gleich grosse Werte gaben; der Grenzwert der Titrationsmethodik beträgt 2 % der gefundenen N-Menge. Der Wert des Rest-N in der Cerebrospinalflüssigkeit ist das Resultat einer Bestimmung auf 10 cm³; der Grenzwert der Titrationsmethodik beträgt 2,8 % der gefundenen N-Menge und 3 % von der Differenz zwischen der Rest-N-Menge in 10 cm³ Blutserum und der in 10 cm³ Cerebrospinalflüssigkeit.

Verlauf: Die Ödeme schwanden und das subjektive Befinden war gut.

Die Harnmenge schwankten zwischen 1250 und 2150 cm³ mit einem spez. Gewichte von 1010—1021. Die Albuminmenge war in den allermeisten Fällen 0,75—1 ‰, nur ausnahmsweise erreichte sie den Wert von 2—3 ‰. Die Kochsalzkonzentration des Harns schwankte zwischen 3 und 8,5 ‰ und der tägliche Stickstoffabgang durch den Harn zwischen 13,48 und 20,59 gm.

Der Blutdruck überstieg niemals 155 mm Hg.

Am 18/XII verliess Patient das Krankenhaus; er fühlte sich matt, war aber übrigens frei von subjektiven Beschwerden. Der Harn enthielt 1 ‰ Albumin und spärlich Leukoeyten und Zylinder aber keine roten Blutkörperchen; solche waren bei wiederholten Untersuchungen während des Krankenhausaufenthaltes niemals im Harne zu sehen.

Nach Verlassen des Krankenhauses arbeitete Patient einige Monate und fühlte sich gesund; später stellte sich die Mattigkeit wieder ein und Patient musste mit der Arbeit wieder aufhören. Seitdem ist er immer in Ruhe aber nicht bettlägrig gewesen. Er hat keine Kopfschmerzen gehabt, auch keine Ödeme, Erbrechen oder Herzbeschwerde. Da die Kräfte allmählich abnahmen kam er am 28. X 1916 wieder in ein Krankenhaus.

Status praesens vom 28./X 1916: Guter Allgemeinzustand; keine Ödeme, keine Höhlenwassersucht.

Herz: nichts abnormes.

Blutdruck: 145/100 mm Hg.

Lungen und Bauchorgane: nichts abnormes.

Harn: Tagesmenge 1250 cm³. Albumin 1 %. Das Sediment enthält rote Blutkörperchen, Leukozyten und Zylinder in spärlicher Menge.

Im weiteren Verlaufe blieb der Allgemeinzustand wie anfangs gut. Die Harnmengen schwankten zwischen 900 und 2000 cm³ und das spez. Gewicht zwischen 1004 und 1022. Die Albuminmengen betrugen 1—4 % und im Sedimente, das immer spärlich war, gab es immer rote Blutkörperchen und Zylinder. Ödeme traten nicht auf.

Nach 6 Wochen verliess Patient das Krankenhaus subjektiv gesund, aber mit noch bestehender Nierenstörung.

Fall II.

S—g, H., 32 Jahre alt, Arbeiter.

Anamnese: Immer gesund bis Anfang des Militärdienstes vor 11 Jahren; dann wurde Albumin im Harn entdeckt. Etwas später nach einer Erkältung wurde er müde, hatte Kopfschmerzen und war geschwollen im Gesicht, besonders in den Augenlidern. Er wurde zu Hause gepflegt, besserte sich schnell und arbeitete später wie vorher. In Juli 1918 erkrankte er wieder in der oben beschriebenen Weise. Hütete während einiger Tage das Bett, wobei das Gesichtsoedem schwand; später fühlte er sich sehr matt. Ende August begannen schwere Kopfschmerzen und das Sehvermögen verschlechterte sich schnell. Ein Augenarzt fand ausgebreitete retinitische Veränderungen und überwies Patient der hiesigen medizin. Klinik am 8./IX 1918.

Status praesens vom 8./IX 1918: Kräftig gebauter Mann von schmutzig-gelber Hautfarbe. Sensorium klar. Keine Dyspnoe; keine Cyanose. Keine Ödeme; keine Höhlenwassersucht. Keine Kopfschmerzen.

Herz: Grenze nach links 2 cm ausserhalb der linken Mamillarlinie, nach rechts am rechten Sternalrande. Ictus in Iv. hebed. Reine Töne. 2:ter Aortenton akzentuiert. Keine Arrhythmie.

Blutdruck: 225/120 mm Hg.

Lungen: nichts abnormes.

Bauchorgane: nichts abnormes.

Augenhintergründe: ausgebreitete retinitische Veränderungen.

Harn: Tagesmenge 2250 cm³. Spez. Gewicht 1013. Albumin 8 ‰. Das Sediment enthält rote Blutkörperchen, Leukozyten und Zylinder in mässiger Menge.

12/IX: Lumbalpunktion und Venaesektion.

Rest-N-Bestimmung: Zu den Titrationen wurden N/100 Säure und Lauge verwendet.

100 cm ³ Blutserum enthielten	31,93 mg
100 cm ³ Cerebrospinalflüssigkeit enthielten	11,90 mg
Differenz	20,03 mg
Der Rest-N der Cerebrospinalflüssigkeit be- trägt von dem des Blutserums	37,2 %.

Der Wert des Blutserum-Rest-N ist das Mittel aus 2 Bestimmungen, jede auf 10 cm³ von denen die eine 3,193 mg gab, die andere 3,197 mg; der Grenzwert der Titrationsmethodik beträgt 0,15 % vom Mittel aus beiden. Der Wert des Rest-N in der Cerebrospinalflüssigkeit ist das Resultat einer Bestimmung auf 10 cm³; der Grenzwert der Titrationsmethodik beträgt 0,42 % der gefundenen N-Menge und 0,25 % von der Differenz zwischen der Rest-N-Menge in 10 cm³ Blutserum und der in 10 cm³ Cerebrospinalflüssigkeit.

17/IX: Wasserversuch. Die unmittelbar vor dem Wassertrinken gelassens Harnportion hatte ein spez. Gewicht von 1018.

7 Uhr morgens 1000 cm³ Wasser nüchtern getrunken.

7,30 Uhr morgens	30 cm ³ Harn	spez. Gewicht	1014
8 „	70 „	„ „	1014
8,30 „	80 „	„ „	1011
9 „	40 „	„ „	1014
9,30 „	75 „	„ „	1010
10 „	50 „	„ „	1014
11 „	90 „	„ „	1016

435 cm³ Harn nach 4 Stunden.

Nach 12 Stunden waren 1015 cm³ Harn abgesondert und das spez. Gewicht hatte den Wert von 1019 erreicht.

Verlauf: Kurz nach der Aufnahme ins Krankenhaus trat eine deutliche Besserung des Sehvermögens ein und nach 3 Wochen konnte Patient lesen, was ihm anfangs unmöglich war. Die Kopfschmerzen traten nicht wieder auf.

Die Harnmengen schwankten zwischen 1625 und 3150 cm³ mit einem spez. Gewichte von 1009—1019. Die Albuminmenge sank allmählich auf 3,75 ‰ am 4/X und hielt sich später mit geringen Schwankungen um diesen Wert. Die Kochsalzkonzentration betrug 2,4—3,1 ‰. Das Sediment enthielt immer rote Blutkörperchen, Leukozyten und Zylinder in wechselnder Menge.

Das Blutdruck war niemals tiefer als 180/115 mm Hg.

Das Allgemeinzustand blieb sehr gut.

Am 18/X verliess Patient das Krankenhaus.

Fall III.

H—n, J., 29 Jahre alt, Näherin.

Anamnese: Als Patient 17 Jahre alt war, hatte sie Angina 5-mal in einem Jahre. Weiss nicht, ob der Harn damals Albumin enthielt; sie war aber niemals geschwollen. Übrigens war sie gesund bis Frühling 1914; sie bekam dann nach einer Erkältung einen langwierigen Schnupfen. Nach 3 Wochen war sie wieder gesund. Sie weiss nicht, ob der Harn Albumin enthielt. Anfang Oktober desselben Jahres schwellen die Unterschenkel und Patient wurde bei den geringfügigsten Anstrengungen kurzatmig. Sie wurde gleichzeitig von Herzklopfen belästigt und fühlte grosse Mattigkeit und Schwäche. Allmählich schwellen auch das Gesicht, besonders die Augenlider, und die Unterarme. Jede Nacht musste sie 5—6-mal Wasser lassen, die täglichen Harnmengen waren gross und der Harn sah blutrot aus. Eines Tages als sie arbeitete, sah sie plötzlich vor dem rechten Auge eine Wolke, die alle Gegenstände umhüllte. Die Wolke blieb bestehen und Patient konnte mit dem rechten Auge nichts sehen. Von einem Arzte wurde Blutung im rechten Glaskörper diagnostiziert und im Harn Albumin gefunden. Patient war während eines Monats bettlägrig; dabei schwanden die Ödeme und das Sehvermögen am rechten Auge kehrte allmählich wieder. Erst März 1915 nahm sie wieder ihre Arbeit auf. In Mai desselben Jahres entstand eine neue Blutung im rechten Glaskörper; sie wurde unmittelbar in ein Krankenhaus geführt und weilte dort 2 Monate. Auch dann waren die Unterschenkel geschwollen und beim Verlassen des Krankenhauses enthielt der Harn 5—6 % Albumin. Seitdem hat sie wegen Mattigkeit nicht wie vorher arbeiten können; sie ist aber nicht geschwollen gewesen. Am 19/X 1916 kam sie in die hiesige medizin. Klinik.

Status præsens vom 19/X 1916: Ernährungszustand gut. Keine Ödeme, keine Dyspnoe; keine Cyanose; keine Höhlenwassersucht. Sensorium klar. Sie fühlt sich sehr matt und hat mässige Kopfschmerzen. Körpergewicht 58,7 Kilo.

Herz: Grenze nach links 4 cm ausserhalb der linken Mamillarlinie, nach rechts an dem rechten Sternalrande. Ictus in Iv. hebend. Systolisches Blasengeräusch, über das ganze Herz hörbar, am stärksten über der Herzbasis. 2:ter Aortenton verstärkt und tympanitisch. Keine Arrhythmie.

Blutdruck: 230/130 mm. Hg.

Lungen: nichts abnormes.

Bauchorgane: nichts abnormes.

Augenhintergründe: beiderseits Retinitis Albuminurica; links eine Retinalblutung.

Harn: Tagesmenge 1100 cm³; spez. Gewicht 1010. Albumin 2 %; NaCl 2,4 %. Das Sediment enthält grosse Mengen von roten Blutkörperchen und Leukozyten und ziemlich reichlich Zylinder.

Verlauf: Der Allgemeinzustand blieb im grossen unverändert, nur nahmen die Kopfschmerzen stetig zu. Ödeme und Höhlenwasser-

sucht traten nicht auf. Die Harnmengen schwankten zwischen 1000 und 1800 cm³, betrug meistens um 1200 cm³, nur 2 Tage 500 bzw. 900 cm³. Spez. Gewicht 1010—1018. Die Albuminmengen wechselten zwischen 0,5 und 2 ‰, waren meistens über 1 ‰ und die Kochsalzmengen 2,4—3,5 ‰. Das Sediment nahm an Menge ab, war aber qualitativ unverändert. Der Blutdruck war am 8 XI auf 150 mm gesunken und schwankte später zwischen 140 und 155 mm Hg.

4 XI Wasserversuch: 7 Uhr morgens 1000 cm³ Wasser nüchtern getrunken.

7,30 Uhr morgens	11 cm ³ Harn	spez. Gewicht	1009
8 „	92 „	„	1008
8,30 „	225 „	„	1005
9 „	155 „	„	1004
9,30 „	115 „	„	1005
10 „	100 „	„	1005
10,30 „	70 „	„	1005
11 „	33 „	„	1010

801 cm³ Harn in 4 Stunden.

12 Uhr	50 cm ³ Harn	spez. Gewicht	1018
1 „	27 „	„	1018
2 „	25 „	„	1020
3 „	23 „	„	1020
4 „	21 „	„	—
5 „	27 „	„	1021
6 „	19 „	„	—
7 „	23 „	„	1021

1016 cm³ Harn in 12 Stunden.

15 XI: Lumbalpunktion und Venaesektion.

Rest-N-Bestimmung: Zu den Titrationen wurden N 100 Säure und Lauge verwendet.

100 cm ³ Blutserum enthielten	43,42 mg
100 cm ³ Cerebrospinalflüssigkeit enthielten	25,20 mg
Differenz	18,22 mg
Der Rest-N der Cerebrospinalflüssigkeit be- trägt von dem des Blutserums	58,0 ‰.

Der Wert des Blutserum-Rest-N ist das Mittel aus 2 Bestimmungen, jede auf 10 cm³, von denen die eine 4,340 mg gab, die andere 4,341 mg; der Grenzwert der Titrationsmethodik beträgt 0,11 ‰ von dem Mittel aus beiden. Der Wert des Rest-N in der Cerebrospinalflüssigkeit ist das Resultat einer Bestimmung; der Grenzwert der Titrationsmethodik beträgt 0,20 ‰ der gefundenen N-Menge und 0,27 ‰ von der Differenz zwischen der Rest-N-Menge in 10 cm³ Blutserum und der in 10 cm³ Cerebrospinalflüssigkeit.

Am 22 XI mittags, während Patient schlief, wurde sie plötzlich cyanotisch im Gesicht, die Atmung wurde schnarchend und man

konnte sie nicht zum Bewusstsein bringen. Keine Zuckungen oder Krämpfe. Der Zustand dauerte einige Minuten, dann wurde die Atmung ruhiger; Patient blieb aber vollkommen bewusstlos. Die Pupillen waren ungleich gross und sehr weit und vollkommen lichtstarr. Patellarreflexe beiderseits lebhaft. Abends trat deutliche BABINSKISCHE Reaction am Rechten Fusse auf. Der komatöse Zustand währte bis zum Tode 8 Uhr abends.

Die Sektion ergab: Hämorrhagia cerebri hemisph. sin., hypertrophia et dilatatio cordis, Cardio-Arteriosclerosis, glomerulonephritis chron.

Fall IV.

M—n, H., 38 Jahre alt; Tischler.

Anamnese: Immer gesund bis Mai 1917, da er eines Tages von heftigen Schmerzen im Bauche überfallen wurde. Ein Arzt fand Albumin im Harne; die Schmerzen schwanden bald, aber bei späteren wiederholten Untersuchungen enthielt der Harn immer Albumin. In Januar 1918 schwellen das Gesicht und die Beine und Patient wurde deswegen 4 Wochen in einem Krankenhause gepflegt; der Harn enthielt anfangs 4 % Albumin, beim Verlassen des Krankenhauses 2 %. Später fing Patient wieder an zu arbeiten; nach einigen Monaten kehrte die Schwellung wieder und wurde allmählich grösser. Patient wurde sehr matt und müde, hat aber keine Kopfschmerzen gehabt und hat nicht erbrochen. Venerische Infektion wird verneint. Am 12/VIII kam Patient in die hiesige medizin. Klinik.

Status praesens vom 12/VIII 1918: Kräftig gebauter Mann mit mässigen Ödemen im Gesicht und grossen Ödemen in den Beinen. Keine Dyspnoe; keine Cyanose. Keine Kopfschmerzen. Temperatur 37,1.

Herz: nicht vergrössert, über der Herzspitze ein präsysolisches Blasengeräusch. 2:ter Pulmonaliston akzentuiert. Keine Arrhythmie. Blutdruck: 140/85 mm Hg. Wassermann im Blute negativ.

Lungen: nichts abnormes. Kein Pleuraerguss.

Bauchorgane: nichts abnormes. Ascites nicht nachweisbar.

Harn: Tagesmenge 3150 cm³. Albumin 7 %. Das Sediment enthält reichlich Leukozyten und Zylinder aber keine roten Blutkörperchen.

18/VIII: Lumbalpunktion und Venaesektion.

Rest-N-Bestimmung: Zu den Titrationen wurden N/100 Säure und Lauge verwendet.

100 cm ³ Blutserum enthielten	43,45 mg
100 cm ³ Cerebrospinalflüssigkeit enthielten	26,60 mg
Differenz	16,85 mg
Der Rest-N der Cerebrospinalflüssigkeit beträgt von dem des Blutserums	61,2 %.

Der Wert des Blutserum-Rest-N ist das Mittel aus 2 Bestimmungen, jede auf 10 cm³, von denen die eine 4,342 mg gab, die andere

4,349 mg; die Differenz zwischen beiden, 0,007 mg, beträgt 0,16 % vom Mittel aus beiden und 0,41 % von der Differenz zwischen der Rest-N-Menge in 10 cm³ Blutserum und der in 10 cm³ Cerebrospinalflüssigkeit. Der Wert des Rest-N in der Cerebrospinalflüssigkeit ist das Resultat einer Bestimmung auf 10 cm³; der Grenzwert der Titrationemethodik beträgt 0,19 % der gefundenen N-Menge.

Verlauf: Der Allgemeinzustand blieb während des ganzen Krankenhausaufenthaltes gut und Patient hatte keine subjektiven Beschwerden. Die Ödeme schwanden während der ersten Wochen und gleichzeitig damit betrugen die Harnmengen 2000—3300 cm³; später sanken sie und betrugen mit geringen Schwankungen um 1700 cm³. Die Albuminmengen sanken allmählich und betrugen Ende August 1 %, blieben dann auf diesem Werte stehen. Das spez. Gewicht wechselte zwischen 1009 und 1019. Das Sediment enthielt bei allen Untersuchungen ausser der ersten rote Blutkörperchen und daneben Leukozyten und Zylinder in spärlicher Menge.

Der Blutdruck schwankte zwischen 110 und 135 mm Hg. und überstieg den letztgenannten Wert niemals.

24/IX: Wasserversuch: Die unmittelbar vor dem Wassertrinken gelassene Harnportion hatte ein spez. Gewicht von 1014.

7 Uhr morgens 1000 cm³ Wasser nüchtern getrunken.

8 Uhr Morgens	185 cm ³	Harn spez. Gewicht	1008
9 »	225 »	»	1003
10 »	185 »	»	1009
11 »	150 »	»	1007

745 cm³ Harn nach 4 Stunden.

Nach 12 Stunden waren 1275 cm³ Harn abgesondert und das höchste spez. Gewicht betrug 1019.

Am 28/IX verliess Patient das Krankenhaus subjektiv gesund, aber mit bestehender objektiver Nierenstörung.

Fall V.

L—s. W., 33 Jahre alt; Ingenieur.

Anamnese: Gesund bis August 1914; erkrankte dann nach einer Erkältung mit Erbrechen und Magenschmerzen. Diese Symptome gingen bald vor über, aber während der folgenden Monate des Jahres fühlte Patient sich sehr matt und erbrach oft ohne gleichzeitig an anderen Magenbeschwerden zu leiden. Januar 1915 wurde Albumin im Harn gefunden; die Augenlider waren gleichzeitig geschwollen. Patient war von dieser Zeit bis Anfang April bettlägrig; dabei schwanden die Ödeme in den Augenlidern, das Erbrechen fuhr aber fort und Patient war von Kopfschmerzen sehr belästigt. Luetische Infektion wird verneint. Am 7/IV wurde Patient in die hiesige medizin. Klinik aufgenommen.

Status praesens vom 7/IV 1915: Allgemeinzustand gut. Mässige Kopfschmerzen. Keine Ödeme. Keine Höhlenwassersucht. Keine

Dyspnoe; keine Cyanose. Sensorium klar. Körpergewicht 59,7 Kilo.

Herz: Keine Vergrößerung; reine Töne; 2:ter Aortenton akzentuiert. Keine Arrhythmie.

Blutdruck: 170/105 mm Hg.

Lungen: nichts abnormes.

Bauchorgane: nichts abnormes.

Augenhintergründe: normal.

Wassermann im Blute negativ.

Harn: Tagesmenge 1600 cm³; spez. Gewicht 1017. Albumin 5 %. NaCl 2,5 %.

Sediment: vereinzelte Zylinder; ziemlich reichlich rote Blutkörperchen und Leukozyten.

8/IV Lumbalpunktion und Venaesektion.

Rest-N-Bestimmung: Zu den Titrationen wurden N/10 Säure und Lauge verwendet.

100 cm ³ Blutserum enthielten	44,8 mg
100 cm ³ Cerebrospinalflüssigkeit enthielten . . .	24,5 mg
Differenz	20,3 mg
Der Rest-N der Cerebrospinalflüssigkeit beträgt	
von dem des Blutserums	54,6 %.

Der Wert des Blutserum-Rest-N ist das Resultat aus 2 Bestimmungen, jede auf 10 cm³, die bis in das 2:te Dezimal gleich grosse Werte gaben; der Grenzwert der Titrationsmethodik beträgt 1,2 % der gefundenen N-Menge. Der Wert des Rest-N in der Cerebrospinalflüssigkeit ist das Resultat einer Bestimmung auf 10 cm³; der Grenzwert der Titrationsmethodik beträgt 2,2 % der gefundenen N-Menge und 2,7 % von der Differenz zwischen der Rest-N-Menge in 10 cm³ Blutserum und der in 10 cm³ Cerebrospinalflüssigkeit.

Verlauf: Patient hatte seit 7/IV wiederholtes Erbrechen, oft mehrmals täglich. Zugleich heftige Kopfschmerzen. Das Erbrochene enthielt niemals Salzsäure. Er fühlte sich sehr matt; das Sensorium war vollkommen klar. Ausser Erbrechen keine Störungen vom Magen-Darmkanal; keine Temperaturerhöhung. Am 14 IV hörte das Erbrechen plötzlich auf, die Kopfschmerzen nahmen allmählich ab und Patient fühlte sich besser. Die Harnmengen waren während der Periode des Erbrechens und nach derselben etwa gleich gross, 1250—1750 cm³. Körpergewicht am 16/IV 55,8 Kilo.

Wiederholt versuchte Patient 1000 cm³. Wasser morgens nüchtern zu trinken; er erbrach aber jedesmal. Die Wasserprobe wurde nach KLAUS HANSEN und Gröndahl gemacht und fiel folgendermassen aus:

21/IV Flüssigkeit nach Belieben	Harnmenge 1900 cm ³ .
22/IV „ „ „	2100 „
23/IV Trockendiät + 500 cm ³ Milch	1000 „
24/IV „ „ „	1000 „
25/IV „ „ „	900 „

26/IV	3000	cm ³	Milch	Harnmenge	2000	cm ³ .
27/IV	»	»	»	»	2500	»
28/IV	»	»	»	»	3500	»

Am ersten Tage dieser Probe war das Körpergewicht 58,6 Kilo und 2 Tage nach deren Beendigung 58,5 Kilo.

Verlauf: Der Zustand besserte sich allmählich; Ödeme traten niemals auf, ebensowenig Höhlenwassersucht. Ab und zu hatte Patient aber Kopfschmerzen; diese waren nicht besonders heftig. Die Harnmengen wechselten zwischen 1000 und 2250 cm³, betrugen meistens 1500 cm³ und darüber; nur einmal betrug sie 500 cm³. Die Albuminmenge sank auf 3% am 17/IV und 1% am 28/IV und blieb später auf diesem Werte stehen. Die Kochsalzmenge betrug 6—13%. Das Sediment nahm an Menge ab und eine Woche nach der Aufnahme in die Klinik waren nur vereinzelte rote Blutkörperchen zu finden, ebenso Leukozyten und Zylinder. Der Blutdruck hielt sich die ganze Zeit hindurch um 150 mm Hg, und überschritt diesen Werte ab und zu.

Am 12/V 1915 verliess Patient das Krankenhaus.

Fall VI.

E—n, E. G., 28 Jahre alt, Arbeiter.

Anamnese: Als Kind ganz gesund. 18 Jahre alt wurde er nach einer Erkältung krank; er bekam heftige Dyspnoe, die allmählich abnahm, aber fast ein ganzes Jahr war Patient noch kurzatmig. Besuchte etwas später einen Arzt, dieser fand Albumin im Harn. Seit dieser Zeit ist er immer matt und müde gewesen, er hat doch wie vorher arbeitet. Er ist niemals geschwollen, auch nicht von Kopfschmerzen belästigt gewesen. Ab und zu Nasenbluten. Während der letzten Monate vor der Aufnahme in die Klinik hat die Schwäche zugenommen. Luetische Infektion wird verneint. Körpergewicht 66,3 Kilo.

Status praesens vom 3/II 1916: Kräftig gebauter Mann. Der Allgemeinzustand gut. Keine Ödeme; keine Höhlenwassersucht. Kopfschmerzen, die doch nicht so schwer sind.

Herz und Lungen: nichts abnormes.

Blutdruck: 155/95 mm Hg.

Bauchorgane: nichts abnormes.

Augenhintergründe normal.

Wassermann im Blute negativ.

Harn: Tagesmenge 1500 cm³; spez. Gewicht 1020. Albumin 2,5%. NaCl 8%. Das Sediment enthielt reichlich Zylinder und Leukozyten in spärlicher Menge; rote Blutkörperchen waren nicht zu sehen.

5/II Wasserversuch: 7 Uhr morgens 1000 cm³ Wasser nüchtern getrunken.

7,30	Uhr	68	cm ³	Harn	spez.	Gewicht	1007.
8	»	85	»	»	»	»	1006.
8,30	»	310	»	»	»	»	1003.
9	»	235	»	»	»	»	1003.
9,30	»	108	»	»	»	»	1004.
10	»	360	»	»	»	»	1004.
10,30	»	74	»	»	»	»	1007.

1240 cm³ Harn in 3 1/2 Stunden.

5 Stunden nach dem Wassertrinken hatte der Harn ein spez. Gewicht von 1023.

11/II Körpergewicht 66,2 Kilo.

15/II Lumbalpunktion und Venaesektion.

Rest-N-Bestimmung: Zu den Titrationen wurden N/100 Säure und Lauge verwendet.

100 cm ³ Blutserum	enthielten	47,67 mg
100 cm ³ Cerebrospinalflüssigkeit	enthielten	28,16 mg
Differenz		19,51 mg
Der Rest-N der Cerebrospinalflüssigkeit be-		
trägt von dem des Blutserums		59,0 %.

Der Wert des Blutserum-Rest-N ist das Resultat aus 2 Bestimmungen, jede auf 10 cm³, die bis auf dem dritten Dezimale gleich grosse Werte gaben; der Grenzwert der Titrationsmethodik beträgt 0,10 % der gefundenen N-Menge. Der Wert des Rest-N in der Cerebrospinalflüssigkeit ist das Resultat einer Bestimmung auf 10 cm³; der Grenzwert der Titrationsmethodik beträgt 0,18 % der gefundenen N-Menge und 0,26 % von der Differenz zwischen der Rest-N-Menge in 10 cm³ Blutserum und der in 10 cm³ Cerebrospinalflüssigkeit.

Verlauf: Der Allgemeinzustand war während des ganzen Krankenhausaufenthaltes gut; die Knochenschmerzen schwanden und Ödeme traten nicht auf. Die Harnmenge wechselte zwischen 1000 und 2300 cm³, war meistens 1500 cm³; das spez. Gewicht betrug 1019—1024, die Albuminmenge 1—1,25 % und die Kochsalzmenge 7,5—9,5 %. Das Sediment blieb unverändert und rote Blutkörperchen waren darin niemals zu finden.

Der Blutdruck war niemals tiefer als 150 mm Hg.

Am 20/III verliess Patient das Krankenhaus subjektiv gesund, aber mit noch bestehender Nierenstörung.

Fall VII.

W—g, L., 37 Jahre alt. Arbeiterin.

Anamnese: Als Kind Scarlatina. Sie weiss nicht, ob der Harn damals Albumin enthielt, bei späteren Untersuchungen ist der Harn aber albuminfrei gewesen. Übrigens ist sie immer gesund gewesen bis August 1918; erkrankte dann mit Fieber, Husten und viel Auswurf; der Husten dauerte noch 3 Wochen nachdem der Fieber zu-

rückgegangen war. Nachdem gesund bis Ende Oktober 1918, als sie eines Tages plötzlich krank wurde mit hohem Fieber und einige Tage später Seitenstechen. Von einem Arzte wurde rechtseitige Pneumonie diagnostiziert und am 7/XI kam Patient in die hiesige medicin. Klinik.

Status praesens vom 7/XI 1918: Dyspnoe und starke Cyanose. Keine Ödeme. Temperatur 39,2.

Herz: nichts abnormes.

Lungen: gedämpfter Perkussionschall über der rechten Lungenbase; daselbst Bronchialatmung und kleinblasige Rasselgeräusche.

Sputum: enthält Kokken aber keine Tuberkelbazillen.

Bauchorgane: nichts abnormes.

Harn: Heller's Reaktion positiv. Spez. Gewicht 1025. NaCl 1,7 %.

Verlauf: Am 14/XI wurden 500 cm³. Eiter aus der rechten Pleura entleert und am 21/XI wurde Patient in die chirurgische Klinik übergeführt, wo Rippenresektion gemacht wurde. Nach dieser besserte sich der Zustand schnell und am 11/XII konnte Patient das Bett verlassen. Am folgenden Tage fühlte sie sich aber übel, hatte Kopfschmerzen und erbrach: abends liess sie ca. 40 cm³. Harn von trüb dunkelroter Farbe. Da Albumin und massenhaft rote Blutkörperchen in demselben gefunden wurden, wurde Patient am 13/XII in die medicin. Klinik übergeführt.

Status Praesens vom 13/XII 1918: Allgemeinzustand gut; keine Cyanose; keine Ödeme. Sensorium klar. Keine Kopfschmerzen. Temperatur 37,7.

Herz: nichts abnormes.

Lungen: gedämpfter Perkussionsschall über die Rückseite der rechten Lunge; das Atemgeräusch daselbst abgeschwächt, vesikulär. Keine Nebengeräusche. Die Wunde nach der Rippenresektion beinahe geheilt. Hydrothorax nicht nachweisbar.

Bauchorgane: nichts abnormes; Ascites nicht nachweisbar.

Blutdruck: 110/65 mm Hg.

Harn: Tagesmenge 24 cm³. Albumin 2,5 %. Das Sediment enthält reichlich rote Blutkörperchen, Leukozyten und Zylinder.

Lumbalpunktion und Venaesektion.

Rest-N-Bestimmung: Zu den Titrationen wurden N/100 Säure und Lauge verwendet.

100 cm ³ Blutserum enthielten	68,64 mg
100 cm ³ Cerebrospinalflüssigkeit enthielten .	43,42 mg
Differenz	25,22 mg
Der Rest-N der Cerebrospinalflüssigkeit beträgt von dem des Blutserums	63,2 %.

Der Wert des Blutserum-Rest-N ist das Mittel aus 2 Bestimmungen, jede auf 10 cm³, von deren die eine 6,861 mg gab, die andere 6,863 mg; die Differenz zwischen beiden, 0,007 mg, beträgt 0,10 % vom Mittel aus beiden und 0,27 % von der Differenz zwischen der Rest-N-Menge in 10 cm³ Blutserum und der in 10 cm³ Cere-

brospinalflüssigkeit. Der Wert des Rest-N in der Cerebrospinalflüssigkeit ist das Resultat einer Bestimmung auf 10 cm^3 ; der Grenzwert der Titrationsmethodik beträgt $0,11\%$ der gefundenen N-Menge.

Verlauf: Bis Ende Dezember erbrach Patient täglich und fühlte sich sehr übel. Anfang Januar 1919 hörte das Erbrechen auf und Patient fühlte sich ziemlich gesund. Sie hatte keine Kopfschmerzen. Die Harnmenge betrug während der ersten Woche $24\text{--}590 \text{ cm}^3$, stieg später und betrug bis Ende Januar 1919 um 1500 cm^3 mit geringfügigen Schwankungen. Das spez. Gewicht wechselte zwischen $1010\text{--}1015$. Die Albuminmenge stieg anfangs auf 10% , sank später wieder und schwankte zwischen 2 und 5% . Die Kochsalzkonzentration betrug $1,4\text{--}2,9\%$. Das Sediment war reichlich und enthielt immer massenhaft rote Blutkörperchen. Der Blutdruck war Anfang Januar auf 135 mm Hg . gestiegen und hielt sich bis Anfang Februar um 140 mm .

31/I: Wasserversuch: Das spez. Gewicht der unmittelbar vor dem Wassertrinken gelassenen Harnportion betrug 1010 .

7 Uhr morgens 1000 cm^3 Wasser nüchtern getrunken.

8 Uhr morgens	90 cm^3	Harn spez. Gewicht	1005 .
9 »	60 »	» » »	1005 .
10 »	100 »	» » »	1008 .
11 »	75 »	» » »	1008 .

325 cm^3 Harn nach 4 Stunden.

Nach 12 Stunden waren 855 cm^3 Harn abgesondert und das spez. Gewicht hatte den Wert von 1012 erreicht.

Von Anfang Februar an war der Allgemeinzustand ziemlich gut, nur hatte Patient ab und zu Kopfschmerzen. Die Harnmengen stiegen während der ersten Hälfte Februar bis um 2000 cm^3 und schwankten später zwischen 1800 und 2200 cm^3 , meistens betrugen sie 2000 cm^3 . Das spez. Gewicht betrug $1010\text{--}1013$. Die Albuminmenge war fast unveränderlich $1,5\%$. Das Sediment enthielt immer massenhaft rote Blutkörperchen. Der Blutdruck sank auf 110 mm Hg und blieb auf diesem Werte stehen mit einer einzigen Ausnahme, da er 125 mm betrug. Ödeme traten nicht auf.

5/III Wasserversuch: Das spez. Gewicht der unmittelbar vor dem Wassertrinken gelassenen Harnportion betrug 1012 .

7 Uhr morgens 1000 cm^3 Wasser nüchtern getrunken.

8 Uhr morgens	50 cm^3	Harn spez. Gewicht	1012 .
9 »	70 »	» » »	1012 .
10 »	60 »	» » »	1012 .
11 »	70 »	» » »	1013 .

250 cm^3 Harn nach 4 Stunden.

Nach 12 Stunden waren 520 cm^3 Harn abgesondert und das spez. Gewicht hatte den Wert von 1013 erreicht.

22/III Lumbalpunktion und Venaesektion.

Rest-N-Bestimmung: Zu den Titrationen wurden N/100 Säure und Lauge verwendet.

100 cm ³ Blutserum enthielten	54,23 mg
100 cm ³ Cerebrospinalflüssigkeit enthielten .	36,01 mg
Differenz	18,22 mg
Der Rest-N der Cerebrospinalflüssigkeit be- trägt von dem des Blutserums	66,4 %.

Der Wert des Blutserum-Rest-N ist das Mittel aus 2 Bestimmungen, jede auf 10 cm³, von denen die eine 5,420 mg gab, die andere 5,426 mg; die Differenz zwischen beiden, 0,006 mg, beträgt 0,09 % vom Mittel aus beiden und 0,27 % von der Differenz zwischen der Rest-N-Menge in 10 cm³ Blutserum und der in 10 cm³ Cerebrospinalflüssigkeit. Der Wert des Rest-N in der Cerebrospinalflüssigkeit ist das Resultat einer Bestimmung auf 10 cm³; der Grenzwert der Titrationsmethodik beträgt 0,14 % der gefundenen N-Menge.

Am 12 IV 1919 verliess Patient das Krankenhaus.

Fall VIII.

S—g. E., 26 Jahre alt., Dienerin.

Anamnese: Die Mutter der Patientin und ein Bruder leiden an Nierenkrankheit. Als Kind machte sie Diphtherie durch; übrigens ist sie gesund gewesen. 1913 Abort im 6:ten Monate. Während des Herbsts 1915 wurde sie matt und konnte nicht wie vorher arbeiten. Zuweilen hatte sie Herzklopfen. Auch hatte sie schwerste Kopfschmerzen, die eine Woche dauerten; später schwanden sie, aber Patientin fühlte sich wie vorher matt und kraftlos. Etwas später schwellen die Augenlider und mehrmals sah sie einen Nebel vor beiden Augen. Am 1 III 1916 als sie erwachte, hatte sie schwere Kopfschmerzen und erbrach; auch hatte sie Frösteln und Schwindelgefühl. Während des Tages versuchte sie mehrmals zu essen, erbrach aber nach jeder Nahrungsnahme. Am folgenden Tage fühlte sie sich sehr matt, erbrach aber nicht. Die Mattigkeit war so gross, dass Patient nichts tun konnte und sie hatte schwere Kopfschmerzen. Wegen dieser Symptome kam sie am 8. III in die hiesige medizin. Klinik.

Status praesens vom 8/III 1916: Kräftig gebautes Weib mit gutem Ernährungszustande. Hautfarbe blass. Ödeme in den Augenlidern; übrigens keine Ödeme. Keine Höhlenwassersucht. Sensorium klar. Keine Kopfschmerzen. Temperatur 37,6.

Herz: Grenze nach links 10,5 cm. nach links von der Mittellinie, nach rechts 2 cm. ausserhalb des rechten Sternalrandes. Reine Töne. 2:ter Aortenton akzentuiert. Keine Arrhythmie.

Blutdruck: 205 mm Hg.

Lungen und Bauchorgane: nichts abnormes.

Am Halse, in den Axillen und in den Inguena erbsen- bis bohnen-grosse, nicht druckempfindliche Lymphdrüsen.

Wassermann im Blute negativ.

Harn: Tagesmenge 1000 cm³. Spez. Gewicht 1017. Albumin 6 ‰. Das Sediment enthält Leukozyten und Zylinder in spärlicher Menge aber keine roten Blutkörperchen.

Lumbalpunktion und Venaesektion.

Rest-N-Bestimmung: Zu den Titrationen wurden N/100 Säure und Lauge verwendet.

100 cm ³ Blutserum enthielten	56,02 mg
100 cm ³ Cerebrospinalflüssigkeit enthielten .	31,50 mg
Differenz	24,52 mg
Der Rest-N der Cerebrospinalflüssigkeit be- trägt von dem des Blutserums	56,2 ‰.

Der Wert des Blutserum-Rest-N ist das Mittel aus 2 Bestimmungen, jede auf 10 cm³, von denen die eine 5,600 mg gab, die andere 5,604 mg; der Grenzwert der Titrationsmethodik beträgt 0,09 ‰ vom Mittel aus beiden. Der Wert des Rest-N in der Cerebrospinalflüssigkeit ist das Resultat einer Bestimmung auf 10 cm³; der Grenzwert der Titrationsmethodik beträgt 0,16 ‰ der gefundenen N-Menge und 0,20 von der Differenz zwischen der Rest-N-Menge in 10 cm³ Blutserum und der in 10 cm³ Cerebrospinalflüssigkeit.

11/III Wasserversuch: 8 Uhr morgens 1500 cm³ Wasser nüchtern getrunken.

9 Uhr morgens	130 cm ³	Harn spez. Gewicht	1011.
10 » »	330 » » »	» »	1005.
11 » »	280 » » »	» »	1004.
12 » »	60 » » »	» »	1007.

800 cm³ Harn nach 4 Stunden.

Nach 10 Stunden waren 1035 cm³ Harn abgesondert.

Verlauf: Während der ersten Woche des Krankenhausaufenthaltes schwankte die Harnmenge zwischen 780 und 1750 cm³ und war mit einer einzigen Ausnahme 1000 cm³ und darüber. Das spez. Gewicht hielt sich mit geringen Schwankungen um 1010. Die Albuminmenge nahm ziemlich plötzlich ab, betrug am 15 III 0,5 ‰ und hielt sich während der folgenden 2 Wochen auf diesem Werte. Auch das Sediment nahm an Menge ab, blieb aber qualitativ unverändert. Auch der Blutdruck blieb im grossen ganzen unverändert; am 22 III war es etwas höher als vorher, 235/140 mm Hg.

24/III Rest-N im Blutserum (Bestimmung auf 10 cm³ Serum ausgeführt) 37,8 mg in 100 cm³.

Während der 2 folgenden Monate war der Allgemeinzustand gut, Patient fühlte sich subjektiv gesund und hatte nur zuweilen Kopfschmerzen. Die Harnmengen waren 1000—2000 cm³ mit einem spez. Gewichte von 1009—1015. Die Albuminmenge betrug zeitweise 0,5 ‰, zeitweise 1 ‰, überschritt den letztgenannten Wert aber nicht. Das Sediment war spärlich, enthielt Leukozyten und Zylinder, rote Blutkörperchen waren darin aber niemals zu finden.

Der Blutdruck war nur einmal 195/130 mm Hg; bei allen anderen Messungen über 200 mm.

Am 17/VI verliess Patient das Krankenhaus mit bestehender Nierenstörung; subjektiv war sie gesund.

Fall IX.

R—1, B., 33 Jahre alt; verheiratet.

Anamnese: Als Kind Morbilli, Rubeola und Pertussis. Seit ihrem 12-ten Jahre hat sie an periodischen Magenbeschwerden gelitten; nach gesalzener und fetter Nahrung bekam sie Magenschmerzen und saures Aufstossen, niemals aber Erbrechen. Übrigens gesund bis 1906; dann wurde sie allmählich matt und bei der Arbeit leicht ermüdbar. Auch hatte sie Kopfschmerzen, die oft mit Schwindelgefühl verbunden waren, und die obengenannten Magensymptome stellten sich öfter als vorher ein. Der Harn war trüb und dunkel und Patient musste oft Harn lassen. Die untere Körperhälfte war geschwollen. Am 15/VI 1906 wurde Patient in die hiesige medizin. Klinik aufgenommen.

Status praesens vom 20/VI 1906: Allgemeinzustand mitgenommen; klagt über schwere Kopfschmerzen und fühlt sich sehr matt. Ist im zweiten Monate schwanger. Leichte Ödeme in den beiden Unterschenkeln; übrigens keine Ödeme. Keine Dyspnoe, keine Cyanose. Sensorium klar. Körpergewicht 58,8 Kilo.

Herz: keine Vergrösserung; reine Töne; 2:ter Aortenton akzentuiert; keine Arrhythmie.

Blutdruck 110 mm Hg.

Lungen und Bauchorgane: nichts abnormes.

Augenhintergründe: normal.

Harn: Tagesmenge 1300 cm³. Spez. Gewicht 1011. Albumin 2,25 %. Das Sediment enthält reichlich rote Blutkörperchen und Leukozyten; Zylinder in mässiger Menge.

Verlauf: Die subjektiven Beschwerden besserten sich nur unwesentlich. Ödeme traten nicht auf. Die Harnmengen waren 1400—2100 cm³ und die Albuminmengen wechselten zwischen 2,5—2,75 %.

Februar 1907, nach Verlassen des Krankenhauses, Partus mit normalem Verlaufe. Während des Sommers und Herbsts desselben Jahres hatte sie ab und zu Kopfschmerzen und Erbrechen. Später besserte sich der Zustand, aber Patient ist nie vollständig frei von Kopfschmerzen gewesen.

Ende April 1913 wurde sie wegen Eclampsia gravidarum in ein Krankenhaus gebracht. Die Entbindung verlief normal. Danach fühlte sie sich ziemlich wohl bis August 1913; dann stellten sich schwere Kopfschmerzen und hartnäckiges Erbrechen ein und eines Tages soll Patient während eines halben Tages vollkommen bewusstlos gewesen sein. Auch wurde sie bei den geringfügigsten Bewegungen kurzatmig und war infolge Mattigkeit den grössten Teil des Tages bettlägrig. Am 17 XI 1914 wurde sie der hiesigen medizin. Klinik überwiesen.

Status præsens vom 17/XI 1914: Somnolent, aber vollkommen bewusst. Keine Cyanose; keine Dyspnoe in liegender Stellung; bei den geringfügigsten Bewegungen aber wird sie sogleich stark dyspnoisch. Leichte Ödeme in den Unterschenkeln; übrigens keine Ödeme. Kein Erbrechen. Mässige Kopfschmerzen. Temperatur 37,7. Körpergewicht 60,4 Kilo.

Herz: Grenze nach links 2 cm. ausserhalb der linken Mamillarlinie, nach rechts am rechten Sternalrande. Reine Töne. 2:ter Aortenton akzentuiert. Keine Arrhythmie.

Lungen: nichts abnormes; aus der rechten Pleurahöhle wurden etwa 30 cm³ einer gelben, beinahe wasserklaren und zellenarmen Flüssigkeit entleert.

Bauchorgane: nichts abnormes; Ascites nicht nachweisbar.

Augenhintergründe: beiderseits Retinalblutungen.

Blutdruck: 225/135 mm Hg.

Harn: Tagesmenge 1000 cm³. Albumin 5%. Das Sediment enthält rote Blutkörperchen, Leukozyten und Zylinder in reichlicher Menge.

18/XI Lumbalpunktion und Venaesektion.

Rest-N-Bestimmung: Zu den Titrationen wurden N/10 Säure und Lauge verwendet.

100 cm ³ Blutserum enthielten	67,4 mg
100 cm ³ Cerebrospinalflüssigkeit enthielten .	47,6 mg
Differenz	19,8 mg
Der Rest-N der Cerebrospinalflüssigkeit beträgt von dem des Blutserums	70,6 %.

Der Wert des Blutserum-Rest-N ist das Mittel aus 2 Bestimmungen, jede auf 10 cm³, von denen die eine 6,72 mg gab, die andere 6,77 mg. Der Grenzwert der Titrationsmethodik beträgt 0,83 % von dem Mittel aus beiden. Der Wert des Rest-N in der Cerebrospinalflüssigkeit ist das Resultat aus 2 Bestimmungen, die bis auf dem zweiten Dezimale gleich grosse Werte gaben. Der Grenzwert der Titrationemethodik beträgt 1,1 % der gefundenen N-Menge und 2,8 % von der Differenz zwischen der Rest-N-Menge in 10 cm³ Blutserum und der in 10 cm³ Cerebrospinalflüssigkeit.

Wassermann im Blute negativ.

Während des ersten Monats des Krankenhausaufenthaltes hatte Patient immer Kopfschmerzen und erbrach nach fast jeder Nahrungsaufnahme. Die Ödeme blieben unverändert und die Harnmengen wechselten zwischen 600 und 1500 cm³. Die Albuminmengen betrugen 1,5—3% und das Sediment war wie bei der ersten Untersuchung. Des dauernden Erbrechens wegen konnte kein Wasser- versuch ausgeführt werden.

15/XII Lumbalpunktion und Venaesektion.

Rest-N-Bestimmung: Zu den Titrationen wurden N 10 Säure und Lauge verwendet.

100 cm ³ Blutserum enthielten	76,3 mg
100 cm ³ Cerebrospinalflüssigkeit enthielten .	53,9 mg
Differenz	23,4 mg
Der Rest-N der Cerebrospinalflüssigkeit be- trägt von dem des Blutserums	70,6 %.

Der Wert des Blutserum-Rest-N ist das Resultat aus 2 Bestimmungen, jede auf 10 cm³, die bis auf dem zweiten Dezimale gleich grosse Werte gaben. Der Grenzwert der Titrationsmethodik beträgt 0,73 % der gefundenen N-Menge. Der Wert des Rest-N in der Cerebrospinalflüssigkeit ist das Resultat einer Bestimmung auf 10 cm³; der Grenzwert der Titrationsmethodik beträgt 1,0 % der gefundenen N-Menge und 2,3 % von der Differenz zwischen der Rest-N-Menge in 10 cm³ Blutserum und der in 10 cm³ Cerebrospinalflüssigkeit.

24/XII Komplette Paralyse des linken Facialis. Dieselbe wurde erst heute morgen bemerkt. Ein apoplektischer Insult ist nicht beobachtet worden; von den Mittelohren nichts abnormes. Keine Temperaturerhöhung. Der Geschmack der linken Zughälfte ist aufgehoben; übrigens nichts vom Nervensystem.

6/I 1915 Blutung per rectum, 1 Liter. Temperatur afebril.

Der Zustand wurde schnell schlechter; Mitte Februar trat eine beträchtliche Vergrösserung der Herzdämpfung ein, nach links zur vorderen Axillarlinie, nach rechts bis 4 cm. ausserhalb des rechten Sternalrandes. Die Herztöne waren von pericarditischen Reibege-
räuschen vollkommen verdeckt. Keine Arrhythmie. Patient fühlte Stechen in der Herzgegend; war afebril.

Die Ödeme wurden nicht grösser und Höhlenwassersucht trat nicht auf. Lippen und Wangen wurden mehr und mehr cyanotisch. Das Sensorium war klar, aber Patient war sehr somnolent und klagte über schwere Kopfschmerzen und erbrach täglich.

Blutdruck: um 190/120 mm bei wiederholten Messungen.

Harn: Die Tagesmenge war grossen Schwankungen unterworfen; während der ersten Hälfte des Februar erreichte sie nur einmal 1000 cm³ und war oft unter 500 cm³, später stieg sie und betrug während März 1700—2900 cm³ mit Ausnahme von 2 Tagen, da sie 1400 cm³ betrug. Das spez. Gewicht hielt sich unverändert um 1010 und die Albuminmenge schwankte zwischen 5 und 8 %, sank von Mitte März ab auf 3 % und blieb dann bei diesem Werte stehen. Die Kochsalzmenge betrug 0,1—1 %. Im Sedimente fanden sich während des ganzen Krankheitsdauers rote Blutkörperchen, Leukozyten und Zylinder.

1 IV Lumbalpunktion und Venaesektion.

Rest-N-Bestimmung: Zu den Titrationen wurden N/10 Säure und Lauge verwendet.

100 cm ³ Blutserum enthielten	87,5 mg
100 cm ³ Cerebrospinalflüssigkeit enthielten .	60,2 mg
Differenz	27,3 mg
Der Rest-N der Cerebrospinalflüssigkeit be- trägt von dem des Blutserums	68,8 %.

Der Wert des Rest-N im Blutserum ist das Resultat aus 2 Bestimmungen, jede auf 10 cm³, die bis auf dem zweiten Dezimale gleich grosse Werte gaben; der Grenzwert der Titrationsmethodik beträgt 0,61% der gefundenen N-Menge. Der Wert des Rest-N in der Cerebrospinalflüssigkeit ist das Resultat einer Bestimmung auf 10 cm³; der Grenzwert der Titrationsmethodik beträgt 0,93% der gefundenen N-Menge und 2,0% von der Differenz zwischen der Rest-N-Menge in 10 cm³ Blutserum und der in 10 cm³ Cerebrospinalflüssigkeit.

Der Zustand äusserst schlecht, somnolent. Subsultus tendinum, keine Krämpfe. Starke Dyspnoe. Während der folgenden Wochen ging die Somnolenz allmählich in vollkommene Bewusstlosigkeit über und unter zunehmender Herzschwäche starb Patient am 19/IV.

Die Sektion ergab: (Nephritis chronica indurativa). Hypertrophia et dilatatio cordis. Pericarditis chronica adhaesiva. Pericarditis externa. Pleuritis chronica adhaesiva bilateralis. Foci tuberculosi caseosi et calculosi hilus pulmonis dextri. Tubercula lienis et hepatis. Papilloma ovarii.

Fall X.

L—n, G., 12 Jahre alt, Mädchen.

Anamnese: 6 Jahre alt Morbilli. 10 Jahre alt Icterus catarrhalis; nach 2 Wochen war Patient wieder gesund. Ausserdem hat sie mehrmals Angina durchgemacht, niemals aber Diphtherie, Scarlatina oder Polyarthritis. Im grossen ganzen hat sie sich gesund gefühlt bis Februar 1915. Dann begannen schwere Kopfschmerzen, die fast beständig waren und Patient erbrach jeden Tag. Sie war nicht kurzatmig und auch nicht geschwollen. Vom Arzte wurde Albumin im Harn gefunden und Patient war während einiger Wochen bettlägrig. Während des Sommers desselben Jahres fühlte Patient sich gesund und hatte nur zuweilen Kopfschmerzen. Oktober 1915 bekam sie plötzlich mitten in scheinbarer Gesundheit sehr heftige Kopfschmerzen. Nachdem diese einige Stunden gedauert hatten, erbrach Patient. Nach Angabe der Mutter soll Patient gleichzeitig Krämpfe in den Armen und Beinen gehabt haben; sie verlor das Bewusstsein und wurde unmittelbar in ein Krankenhaus gebracht. Erst nach 4 Tagen kehrte das Bewusstsein wieder. Nach 2 Monaten verliess Patient das Krankenhaus und fühlte sich gesund, hatte aber oft Kopfschmerzen. Ebenso war der Harn ab und zu „sehr rot“. Sie war niemals geschwollen und hat nur äusserst selten erbrochen. Am 1/IV 1916 kam Patient in die hiesige mediz. Klinik.

Status praesens vom 1/IV 1916: Graul gebautes Mädchen mit blasser Hautfarbe. Keine Dyspnoe; keine Cyanose; keine Ödeme; keine Höhlenwassersucht. Klagt über Kopfschmerzen. Temperatur afebril. Körpergewicht 27 Kilo.

Herz: Keine Vergrößerung; Ictus hebend; reine Töne. 2:ter Aortenton akzentuiert. Keine Arrhythmie.

Blutdruck: 210/140 mm Hg.

Lungen und Bauchorgane: Nichts abnormes.

Augenhintergründe: Beiderseits Retinitis albuminurica.

Harn: Tagesmenge 1100 cm³; spec. Gewicht 1009. Albumin 4 %. NaCl 1,5 %. Das Sediment enthält rote Blutkörperchen und Leukozyten in reichlicher Menge und spärlich Zylinder.

6 IV: Lumbalpunktion und Venaesektion.

Rest-N-Bestimmung: Zu den Titrationen wurden N/100 Säure und Lauge verwendet.

100 cm ³ Blutserum enthielten	76,9 mg
100 cm ³ Cerebrospinalflüssigkeit enthielten	51,8 mg
Differenz	25,1 mg
Der Rest-N der Cerebrospinalflüssigkeit beträgt von dem des Blutserums	67,3 %.

Der Wert des Blutserum-Rest-N ist das Mittel aus 2 Bestimmungen, jede auf 10 cm³, von denen die eine 7,67 mg gab, die andere 7,72 mg; der Grenzwert der Titrationsmethodik beträgt 0,72 % von dem Mittel aus beiden. Der Wert des Rest-N in der Cerebrospinalflüssigkeit ist das Resultat einer Bestimmung auf 10 cm³; der Grenzwert der Titrationsmethodik beträgt 1,0 % der gefundenen Menge und von der Differenz zwischen der Rest-N-Menge in 10 cm³ Blutserum und der in 10 cm³ Cerebrospinalflüssigkeit 2,2 %.

Verlauf: Während der ersten 2 Wochen des Krankenhausaufenthaltes blieb der Allgemeinzustand unverändert. Die Harnmengen schwankten zwischen 700 und 1460 cm³ und die Albuminmenge sank auf 2,5 % am 12 IV. Der Blutdruck war unverändert 210 mm Hg.

13 IV: Harn makroskopisch stark blutig; dessen Menge 800 cm³. Albumin 7 %. NaCl 2,5 %.

Im weiteren Verlaufe schwand das blutige Aussehen des Harns innerhalb einiger Tage, das Sediment enthielt aber immer rote Blutkörperchen, Leukozyten und Zylinder in reichlicher Menge. Die Harnmengen betrugen 600—1460 cm³, meistens um 1000 cm³. Das spez. Gewicht hielt sich mit geringen Schwankungen um 1010 und die Albuminmenge sank schnell von 7 % auf 2,5 %. Die Kochsalzmenge blieb fast unverändert 2 %. Ödeme und Höhlenwasserzucht traten nicht auf und das Sensorium war immer klar. Nur vereinzelt kam Erbrechen vor, aber Patient klagte oft über Kopfschmerzen.

Bei der ersten Untersuchung am 1 IV war das Herz nicht vergrößert; Anfang Juni war die linke Grenze 2 cm ausserhalb der Mamillarlinie gerückt. Übrigens waren keine Veränderungen von Seiten der inneren Organe eingetreten.

Am 28 VI verliess Patient das Krankenhaus.

Fall XI.

J—n, B., 70 Jahre alt, verheiratet.

Anamnese: Im grossen ganzen gesund bis sie 62 Jahre alt war. Bekam dann Schmerzen längs der Rückseite des rechten Beines von der Hüfte bis hinab in die Fusssohle. Von einem Arzte wurde Ischias diagnostiziert und Patient war 4 Wochen bettlägrig. Die Schmerzen schwanden, aber Patient wurde allmählich so müde und schwach, dass sie nach kurzer Zeit wieder bettlägrig wurde. Im Harn wurde Albumin gefunden. Sie hatte keine Kopfschmerzen und war nicht geschwollen. Während 4 Monate kütete sie das Bett; sie war danach besser, fühlte sich aber nicht wie vorher, sondern wurde sehr leicht matt und müde. Anfang 1912 bekam sie eine Bronchitis mit reichlichem Auswurfe. Wurde nach einigen Wochen besser, ist aber seitdem niemals ganz frei von Husten und Auswurf gewesen; besonders in den Wintermonaten ist der Auswurf immer reichlich. April 1912 wurde die Schwäche wieder gross und Patient wurde bei jeder Bewegung kurzatmig. War einige Wochen zu Hause bettlägrig und wurde später in ein Krankenhaus geführt, wo sie 4 Wochen unter der Diagnose: Nephritis chron., Arteriosclerosis gepflegt wurde. Sie hatte keine Ödeme, keine Kopfschmerzen; die Harnmengen betrugen 1250—2100 cm³, meistens 1700 cm³; die Albuminmengen wechselten zwischen 4 und 18 %. Nach dem Verlassen des Krankenhauses ist das Befinden von Husten abhängig gewesen. Sie hat keine Kopfschmerzen gehabt, und ist nicht geschwollen aber meistens kurzatmig gewesen. Zuweilen hat sie erbrochen; das Erbrochene war immer farblos, wasserähnlich. Während der letzten Monate vor der Aufnahme in die hiesige Klinik ist sie von dem Husten sehr belästigt gewesen und das Expektorat hat an Menge zugenommen. Auch die Atemnot ist schwerer gewesen als vorher.

Am 4 XI wurde sie in die hiesige mediz. Klinik eingenommen.

Status praesens vom 4 XI 1914: Mager; Hautfarbe blass. Keine Dyspnoe; keine Cyanose; keine Ödeme; keine Höhlenwassersucht. Körpergewicht 35,7 Kilo.

Herz: Grenze nach links in der vorderen Axillarlinie, nach rechts 3 cm ausserhalb des rechten Sternalrandes. Ictus hebend. Reine Töne. 2ter Aortenton akzentuiert, tympanitisch. Mässige Arrhythmie von extrasystolischem Typus.

Lungen: Diffuse Bronchitis beiderseits.

Sputum: Tagesmenge 60 cm³; purulent. Enthält keine Tuberkelbazillen.

Bauchorgane: Nichts abnormes.

Blutdruck: 180/100 mm Hg.

Harn: Tagesmenge 2000 cm³. Spez. Gewicht 1007. Albumin 6 %. NaCl 2,5 %. Das Sediment enthält Leukozyten und Zylinder in spärlicher Menge und vereinzelte rote Blutkörperchen.

26 XI Lumbalpunktion und Venaesektion.

Rest-N-Bestimmung: Zu den Titrationen wurden N/10 Säure und Lauge verwendet.

100 cm ³ Blutserum enthielten	79,9 mg
100 cm ³ Cerebrospinalflüssigkeit enthielten	47,6 mg
Differenz	32,3 mg
Der Rest-N der Cerebrospinalflüssigkeit beträgt von dem des Blutserums	59,5 %.

Der Wert des Blutserum-Rest-N ist das Mittel aus 2 Bestimmungen, jede auf 10 cm³, von denen die eine 7,93 mg gab, die andere 8,00 mg; der Grenzwert der Titrationsmethodik beträgt 0,70 % von dem Mittel aus beiden. Der Wert des Rest-N in der Cerebrospinalflüssigkeit ist das Resultat einer Bestimmung auf 10 cm³; der Grenzwert der Titrationsmethodik beträgt 1,1 % der gefundenen N-Menge und 1,7 % von der Differenz zwischen der Rest-N-Menge in 10 cm³ Blutserum und der in 10 cm³ Cerebrospinalflüssigkeit.

Verlauf: Der Allgemeinzustand war während des ganzen Krankenhausaufenthaltes schlecht. Patient fühlte sich matt und hatte oft Kopfschmerzen. Ödeme traten niemals auf. Die Bronchitis ging zurück.

Die Harnmengen wechselten zwischen 600 und 1700 cm³ und war mit wenigen Ausnahmen über 1000 cm³. Die Albuminmenge war unverändert 4—4,5 % und nur bei der ersten Sedimentuntersuchung waren rote Blutkörperchen zu finden; das Sediment war übrigens spärlich und enthielt Zylinder verschiedener Art und Leukozyten.

Der Blutdruck war niemals tiefer als 180 mm Hg.

Am 13 XII 1914 verliess Patient das Krankenhaus.

Fall XII.

J—n, J. A., 48 Jahre alt, verheiratet.

Anamnese: Gesund bis 1910; wurde dann in der hiesigen gynäkologischen Klinik wegen Endometritis chron. gepflegt. Der Harn enthielt damals kein Albumin. Nach Verlassen des Krankenhauses gesund bis Herbst 1910; dann fingen die Beine an zu schwellen, besonders abends nach der Arbeit. In Dezember 1910 stellten sich Kurzatmigkeit und Herzklopfen ein und etwas später schwoll auch das Gesicht, und ein Arzt fand Albumin im Harn. Sie wurde der hiesigen mediz. Klinik überwiesen, wo sie 21 III—10 IV gepflegt wurde. Diagnose: Nephritis chronica interstitialis. Während dieser Zeit schwankten die Harnmengen zwischen 1000 und 2250 cm³ mit einem spez. Gewichte von 1009—1023. Die Albuminmengen betrugen 1—2 % und der Blutdruck war 170 mm Hg. Die Augenhintergründe waren normal. Das Herz war nicht vergrößert; der 2te Aortenton akzentuiert. Keine Arrhythmie. Die inneren Organe waren übrigens ohne Bemerkung. Später ist der Harn mehrmals untersucht worden und enthielt immer Albumin und Patient hat wie vorher gearbeitet und sich gesund gefühlt bis 1914; dann wurde

supravaginale Uterusamputation wegen Myom gemacht. Die Albuminmengen wechselten während des Krankenhausaufenthaltes zwischen 0,3 und 1,5 ‰. Später war Patient ziemlich gesund bis Mai 1918; dann begannen Kopfschmerzen und Flimmern vor den Augen und sie wurde matt. Die Harnmengen waren gross und da das Sehvermögen allmählich schlechter wurde, besuchte sie einen Augenarzt, der ausgebreitete retinitische Veränderungen beider Augenhintergründe fand. Während des folgenden Monats kam häufiges Erbrechen hinzu und Patient wurde Ende Juni plötzlich somnolent. Am 29 VI 1918 kam sie in die hiesige medizin. Klinik.

Status praesens vom 29 VI 1918: Allgemeinzustand sehr mitgenommen. Starke Cyanose im Gesicht, Hautfarbe übrigens blassgelb. Geringfügige Ödeme in den Füssen und Unterschenkeln; übrigens keine Ödeme. Urinöser Foetor ex ore. Sensorium stark benommen. Temperatur 37,3°.

Herz: Grenze nach links 14 cm nach links von der Mittellinie, nach rechts 4 cm nach rechts von derselben. Leises systolisches Blasengeräusch über der Herzspitze. 2:ter Aortenton stark akzentuiert. Keine Arrhythmie.

Blutdruck: 280/170 mm Hg.

Lungen: Keine Dämpfung. Über beide Lungenbasen zahlreiche mittelblasige feuchte Rasselgeräusche. Kein Pleuraerguss.

Leber: Deren unterer Rand liegt 6 cm unterhalb des Rippenbogens in der Mamillarlinie. Bauchorgane übrigens ohne pathologische Anmerkung. Ascites nicht nachweisbar.

Harn: Tagesmenge unbestimmbar, da der Harn grösstenteils ins Bett geht. Spez. Gewicht 1015. Albumin 3 ‰. Das Sediment enthält rote Blutkörperchen und Zylinder in grosser Menge; spärlich Leukozyten.

Wassermann im Blute negativ.

Lumbalpunktion und Venasektion.

Rest-N-Bestimmung: Zu den Titrationen wurden N/10 Säure und Lauge verwendet.

100 cm ³ Blutserum enthielten	138,6 mg
100 cm ³ Cerebrospinalflüssigkeit enthielten	108,7 mg
Differenz	29,9 mg
Der Wert des Rest-N in der Cerebrospinalflüssigkeit beträgt von dem des Blutserums	78,4 %.

Der Wert des Blutserum-Rest-N ist das Resultat aus 2 Bestimmungen, jede auf 10 cm³, die bis auf dem zweiten Dezimale gleich grosse Werte gaben; der Grenzwert der Titrationsmethodik beträgt 0,40 % der gefundenen N-Menge. Der Wert des Rest-N in der Cerebrospinalflüssigkeit ist das Resultat aus 2 Bestimmungen, jede auf 10 cm³, die bis auf dem zweiten Dezimale gleich grosse Werte gaben; der Grenzwert der Titrationsmethodik beträgt 0,51 % der gefundenen N-Menge und 1,8 % von der Differenz zwischen der Rest-N-Menge in 10 cm³ Blutserum und der in 10 cm³ Cerebrospinalflüssigkeit.

Verlauf: Der Zustand verschlechterte sich schnell; am 2/VII tiefes Koma mit CHEYNE-STOKES'scher Atmung. Die Harnmengen betrugen um 1000 cm³; sie waren doch aus obengenannten Gründen nicht sicher bestimmbar. Das spez. Gewicht betrug 1010—1013, die Albuminmengen 1—3 ‰ und das Sediment enthielt immer rote Blutkörperchen, Leukozyten und Zylinder.

Am 3 VII 3,40 Uhr vormittags starb Patient.

Die Sektion ergab: Glomerulonephritis chronica cum retractione. Hypertrophia myocardii gravis. Dilatatio atriorum et ventriculi dextri cordis. Pleuritis acuta fibrinosa bilateralis. Arteriosclerosis aortae et arteriarum periferiarum. Infarctus lienis multiplices. Ulcera ventriculi sanata. Cyanosis organorum.

Untersuchung der Nieren (Dr. H. BERGLUND): Chronische Glomerulonephritis von überwiegend intrakapillärem aber hie und da von extrakapillärem Typus mit lockeren organisierten Halbmonden.

Fall XIII.

Ä—n, E.; 63 Jahre alt; verheiratet.

Anamnese: Vorher gesund. Seit 2 Monaten Kopfschmerzen, die dauernd waren. 6 Wochen später kam Atemnot dazu und gleichzeitig beobachtete Patient, dass der Harn beinahe schwarz aussah. Seit einer Woche Schwellung der Beine und des Gesichts und oft Erbrechen. Keine Sehstörungen. Am 19 VII kam Patient in die hiesige medizin. Klinik.

Status praesens vom 19/VII 1917: Altes Weib mit mässigen Ödemen in den Beinen und im Gesichte. Sensorium klar. Klagt über Kopfschmerzen und erbricht oft. Cyanotisch im Gesicht. Mässige Dyspnoe. Temperatur 36,8.

Herz: Grenze nicht bestimmbar Reine Töne. Extrasystolische Arrhythmie.

Blutdruck: 195/90 mm Hg.

Lungen: nichts abnormes. Keine Höhlenwassersucht.

Bauchorgane: nichts abnormes. Ascites nicht nachweisbar.

Augenhintergründe: normal.

Harn: Tagesmenge 200 cm³; spez. Gewicht 1011. Albumin 7 ‰. Das Sediment enthält rote Blutkörperchen, Leukozyten und Zylinder im reichlicher Menge.

20 VII Zustand schlecht; Sensorium benommen. Starke Dyspnoe. Lumbalpunktion und Venaesektion.

Rest-N-Bestimmung: Zu den Titrationen wurden N 10 Säure und Lauge verwendet.

100 cm ³ Blutserum enthielten	163,8 mg
100 cm ³ Cerebrospinalflüssigkeit enthielten	143,0 mg
Differenz	20,8 mg
Der Rest-N der Cerebrospinalflüssigkeit be- trägt von dem des Blutserums	87,3 %.

Der Wert des Blutserum-Rest-N ist das Resultat aus 2 Bestim-

mungen, jede auf 10 cm³, die bis auf dem zweiten Dezimale gleich grosse Werte gaben; der Grenzwert der Titrationsmethodik beträgt 0,34 % der gefundenen N-Menge. Der Wert des Rest-N in der Cerebrospinalflüssigkeit ist das Resultat einer Bestimmung auf 10 cm³; der Grenzwert der Titrationsmethodik beträgt 0,39 % der gefundenen N-Menge und 2,6 % von der Differenz zwischen der Rest-N-Menge in 10 cm³ Blutserum und der in 10 cm³ Cerebrospinalflüssigkeit.

22/VII: Zustand äusserst schlecht; die Benommenheit hat zugenommen und die Harnmengen sind sehr klein, am 21/VII 110 cm³, am 22/VII 35 cm³; spez. Gewicht in beiden Tagesmengen 1011; NaCl 3,3 bzw. 2,7%. Das Sediment enthält massenhaft rote Blutkörperchen. 10 Uhr abends starb Patient.

Die Sektion ergab: Glomerulonephritis subchronica (II Stad.; Gewicht 150 g) sine hypertrophia cordis (370 g) Pneumonia inc. lob. inf. pulm. amb.

Fall XIV.

A—n, E. J., 55 Jahre alt; Landwirt.

Anamnese: Als Kind Masern. Später gesund bis 1911; wurde dann wegen einer linkseitigen Hernia inguinalis operiert; der Harn enthielt damals kein Albumin. Ende Dezember 1913 bekam Patient nach einer Erkältung Husten und fühlte sich matt und müde im ganzen Körper, weshalb er bettlägrig wurde. Anfang Januar 1914 stellten sich Kopfschmerzen ein und kurz danach fing fast tägliches Erbrechen an, jedoch ohne Zusammenhang mit der Nahrungsaufnahme. Da das Gesicht Ende Januar geschwollen war und kurz danach ebenso die Unterschenkel, besuchte er einen Arzt, der fand Albumin im Harn und verordnete Diät und Bettruhe. Da der Zustand dessenungeachtet nicht besser wurde, kam Patient in die hiesige medizin. Klinik am 2/V 1914.

Status praesens vom 2/V 1914: Allgemeinzustand ziemlich gut. Sensorium klar. Keine Ödeme; keine Cyanose; keine Dyspnoe. Patient klagt über Kopfschmerzen, hat aber seit einigen Tagen nicht erbrochen. Temperatur 36,6.

Herz: keine Vergrösserung. Reine Töne. 2:ter Ton über der Herzbase stark akzentuiert. Keine Arrhythmie.

Blutdruck: 225/110 mm Hg.

Augenhintergründe: beiderseits Retinitis albuminurica.

Lungen: mässiges Emphysem. Übrigens nichts.

Bauchorgane: nichts abnormes.

Harn: Tagesmenge 2900 cm³. Spez. Gewicht 1010. Albumin 2%. Das Sediment enthält vereinzelte rote Blutkörperchen, Leukozyten und Zylinder.

Verlauf: Während der ersten 2 Wochen war der Zustand unverändert und Patient hatte tägliche Kopfschmerzen, erbrach aber niemals. Später schwanden die Kopfschmerzen und Patient konnte jeden Tag während einer Stunde ausserhalb des Bettes sein; er fühlte sich aber sehr matt. Ödeme traten nicht auf. Die Harn-

mengen schwankten zwischen 1200 und 3000 cm³ und betrugen mit wenigen Ausnahmen über 2000 cm³. Das spez. Gewicht betrug 1008—1011. Die Albuminmenge hielt sich mit geringfügigen Schwankungen um 2‰ und die Kochsalzkonzentration des Harns betrug fast unveränderlich 2‰. Das Sediment war immer spärlich und qualitativ unverändert. Der Blutdruck sank auf 190/110 mm. Am 23¹/₅ verliess Patient das Krankenhaus,

Zu Hause war Patient meistens bettlägrig; er fühlte sich sehr matt und hatte Kopfschmerzen aber erbrach anfangs nicht. Nach einigen Wochen kehrte das Erbrechen wieder und wurde bald sehr lästig, auch schwellen die Beine. Am 20/VI 1914 kam Patient wieder in die medicin. Klinik.

Status praesens vom 20/VI 1914: Allgemeinzustand sehr mitgenommen. Somnolent. Keine Ödeme; keine Cyanose; mässige Dyspnoe. Klagt über Kopfschmerzen und Übelsein. Temperatur 37.

Herz: Grenze nach links 3 cm. ausserhalb der linken Mamillarlinie, nach rechts am rechten Sternalrande. Reine Töne. 2:ter Aortenton stark akzentuiert. Keine Arrhythmie.

Blutdruck: 165/120 mm Hg.

Lungen: nichts abnormes.

Bauchorgane: nichts abnormes.

Harn: Tagesmenge 1400 cm³. Albumin 1,5‰. Das Sediment enthält zahlreiche Zylinder und vereinzelte rote Blutkörperchen und Leukozyten.

Verlauf: Anfangs war der Zustand unverändert; Patient hatte Kopfschmerzen, erbrach aber nicht. Ödeme traten nicht auf. Die Harnmengen schwankten bis Mitte Juli zwischen 600 und 1500 cm³ mit einem spez. Gewichte von 1010—1012. Die Albuminmengen betrugen 3—5‰, nur vereinzelte Male wurden niedrigere Werte beobachtet. Die Kochsalzkonzentration des Harns betrug 3—5‰. Das Sediment war spärlich und enthielt Zylinder und meistens vereinzelte rote Blutkörperchen, doch keineswegs immer. Der Blutdruck schwankte zwischen 145 und 170 mm Hg.

145 und 170 mm Hg.

16/VII Lumbalpunktion und Venaesektion.

Rest-N-Bestimmung: Zu den Titrationen wurden N 10 Säure und Lauge verwendet.

100 cm ³ Blutserum enthielte	173,6 mg
100 cm ³ Cerebrospinalflüssigkeit enthielten .	147,2 mg
Differenz	26,4 mg
Der Rest-N der Cerebrospinalflüssigkeit be-	
trägt von dem des Blutserum	84,7 %.

Der Wert des Blutserum-Rest-N ist das Resultat aus 2 Bestimmungen, jede auf 10 cm³, die bis in das zweite Dezimal gleich grosse Werte gaben; der Grenzwert der Titrationsmethodik beträgt 0,32 % der gefundenen N-Menge. Der Wert des Rest-N in der Cerebrospinalflüssigkeit ist das Resultat einer Bestimmung auf 10 cm³; der Grenzwert der Titrationsmethodik beträgt 0,38 % der gefundenen

N-Menge und 2,1% von der Differenz zwischen der Rest-N-Menge in 10 cm³ Blutserum und der in 10 cm³ Cerebrospinalflüssigkeit.

Von Mitte Juli an stiegen die Harnmengen und schwankten zwischen 1250 und 2400 cm³ und betrugen meistens 2000 cm³ und darum. Erst in den 2 letzten Wochen der Krankheit sanken sie auf 1000 cm³ und darunter. Das spez. Gewicht betrug 1010—1014, die Albuminmenge mit wenigen Ausnahmen 3—3,5‰ und die Kochsalzkonzentration 2—3,5‰. Das Sediment war wie vorher. Der Blutdruck hielt sich bei wiederholten Messungen zwischen 160 und 175 mm Hg. Der Allgemeinzustand wurde mehr und mehr mitgenommen und die Kopfschmerzen und das tägliche Erbrechen belästigte Patienten sehr.

7/VIII Lumbalpunktion und Venaesektion.

Rest-N-Bestimmung: Zu den Titrationen wurden N/10 Säure und Lauge verwendet.

100 cm ³ Blutserum enthielten	229,8 mg
100 mc ³ Cerebrospinalflüssigkeit enthielten .	206,5 mg
Differenz	23,3 mg
Der Rest-N der Cerebrospinalflüssigkeit be- trägt von dem des Blutserums	89,8

Der Wert des Blutserum-Rest-N ist das Mittel aus 2 Bestimmungen, jede auf 10 cm³, von denen die eine 22,96 mg gab, die andere 23,00 mg; der Grenzwert der Titrationsmethodik beträgt 0,24% vom Mittel aus beiden. Der Wert des Rest-N in der Cerebrospinalflüssigkeit ist das Resultat einer Bestimmung auf 10 cm; der Grenzwert der Titrationsmethodik beträgt 0,27% der gefundenen N-Menge und 2,4% von der Differenz zwischen der Rest-N-Menge in 10 cm³ Blutserum und der in 10 cm³ Cerebrospinalflüssigkeit.

Von Anfang September an sanken die Harnmengen auf 1000 cm³ und darunter; Albumingehalt, Kochsalzkonzentration und Sediment waren unverändert. Der Zustand verschlechterte sich allmählich und Patient starb am 24/IX 1914 3 Uhr vormittags.

Sektion wurde verweigert.

Fall XV.

A—n, G. 19 Jahre alt; Fräulein.

Anamnese: 8 Jahre alt hatte Patient während eines Monats ausgedehnte Furunkulosis. Übrigens als Kind immer gesund, Sie weiß nicht, ob der Harn damals Albumin enthielt. Als Patient 16 Jahre alt war, wurde Albumin im Harn gefunden; sie fühlte sich ganz wohl; war während 8 Wochen bettlägrig. Nach Verlassen des Bettes enthielt der Harn noch Albumin, Patient nahm aber seine frühere Beschäftigung wieder auf. Sie fühlte sich gesund, war nicht geschwollen, und hatte nur vereinzelte Male leichte Kopfschmerzen. Während des letztverflossenen Jahres ist sie allmählich sehr matt und müde geworden. Vor 3 Wochen wurde das Schvermögen schlechter als vorher und die Verschlimmerung hat schnell zugenommen.

Auch schwellen die Augenlider und die Unterschenkel und der Bauch wurde grösser als vorher und sehr gespannt. Vor 14 Tage bekam sie Schnupfen, der noch anhält, und ist seitdem wegen Mattigkeit bettlägrig und auch in Ruhe sehr kurzatmig. Kein Herzklopfen; kein Erbrechen; keine Diarrhoeen. Am 18/X 1915 kam Patient in die hiesige medizin. Klinik.

Status praesens vom 18/X 1915: Kräftig gebaut und gut genährt. Geringfügige Ödeme in den Augenlidern; übrigens keine Ödeme. Sensorium klar. Starke Dyspnoe auch in liegender Stellung. Keine Cyanose. Keine Kopfschmerzen; kein Erbrechen. Körpergewicht 55,5 Kilo.

Herz: Grenze nach links in der linken Mamillarlinie, nach rechts 4 cm ausserhalb des rechten Sternalrandes. Systolisches Blasengeräusch über das ganze Herz hörbar. 2:ter Pulmonalston akzentuiert. Keine Arrhythmie.

Blutdruck: 200/130 mm Hg.

Lungen: mässige Bronchitis beider Lungen. Kein Pleuraerguss.

Sputum: enthält keine Tuberkelbazillen.

Bauchorgane: nichts abnormes. Ascites nicht nachweisbar.

Augenhintergründe: beiderseits Retinitis albuminurica.

Harn: Tagesmenge 700 cm³. Spez. Gewicht 1012. Albumin 7 %. NaCl 3 %. Das Sediment enthält rote Blutkörperchen und Leukozyten in reichlicher Menge und spärlich Zylinder.

Lumbalpunktion und Venaesektion.

Rest-N-Bestimmung: Zu den Titrationen wurden N/10 Säure und Lauge verwendet.

100 cm ³ Blutserum enthielten	204,6 mg
100 cm ³ Cerebrospinalflüssigkeit enthielten	140,0 mg
Differenz	64,6 mg
Der Rest-N der Cerebrospinalflüssigkeit beträgt von dem des Blutserums	68,4 %.

Der Wert des Blutserum-Rest-N ist das Mittel aus 2 Bestimmungen, jede auf 10 cm³, von denen die eine 20,44 mg gab, die andere 20,49 mg. Der Grenzwert der Titrationsmethodik beträgt 0,27 % von dem Mittel aus beiden. Der Wert des Rest-N in der Cerebrospinalflüssigkeit ist das Resultat aus 2 Bestimmungen, jede auf 10 cm³, die bis auf dem zweiten Dezimale gleich grosse Werte gaben. Der Grenzwert der Titrationsmethodik beträgt 0,40 % der gefundenen N-Menge und 0,86 % von der Differenz zwischen der Rest-N-Menge in 10 cm³ Blutserum und der in 10 cm³ Cerebrospinalflüssigkeit.

Verlauf: In den ersten Tagen nach der Aufnahme ins Krankenhaus stellten sich Kopfschmerzen ein und Patient erbrach nach fast jeder Nahrungsaufnahme.

21/X: Kopfschmerzen und Erbrechen wie vorher; das Schvermögen nimmt stetig ab.

23/X morgens: Anfall klonischer Krämpfe, im Facialisgebiete beginnend und von diesem auf die oberen und unteren Extremitäten

übergreifend. Der Anfall dauerte 3 Minuten und war von tiefem Koma, das den ganzen Tag dauerte, gefolgt.

Lumbalpunktion und Venaesektion.

Rest-N-Bestimmung: Zu den Titrationen wurden N/10 Säure und Lauge verwendet.

100 cm ³ Blutserum enthielten	208,5 mg
100 cm ³ Cerebrospinalflüssigkeit enthielten .	147,3 mg
Differenz	61,2 mg
Der Rest-N der Cerebrospinalflüssigkeit be- trägt von dem des Blutserums	70,6 %.

Der Wert des Blutserum-Rest-N ist das Mittel aus 2 Bestimmungen, jede auf 10 cm³, von denen die eine 20,83 mg gab, die andere 20,88 mg. Der Grenzwert der Titrationsmethodik beträgt 0,26 % von dem Mittel aus beiden. Der Wert des Rest-N in der Cerebrospinalflüssigkeit ist das Mittel aus 2 Bestimmungen, jede auf 10 cm³, von denen die eine 14,72 mg gab, die andere 14,75 mg. Der Grenzwert der Titrationsmethodik beträgt 0,33 % vom Mittel aus beiden und 0,91 % von der Differenz zwischen der Rest-N-Menge in 10 cm³ Blutserum und der in 10 cm³ Cerebrospinalflüssigkeit.

24/X 7 Uhr morgens: Anfall klonischer Krämpfe, in allem dem am 23/X gleich; er dauerte 5 Minuten und danach trat wie nach dem früheren Koma ein.

25/X: Kein Anfall. Somnolent aber vollkommen bewusst. Kopfschmerzen und wiederholtes Erbrechen.

Die Harnmenge wechselte zwischen 700 und 1200 cm³. Das spez. Gewicht war unverändert 1012 oder 1013. Die Albuminmenge betrug 6—7 % und die Kochsalzmenge 3—5 %. Das Sediment enthielt bei allen Untersuchungen rote Blutkörperchen.

Der Blutdruck war niemals tiefer als 185 mm Hg.

Des anhaltenden Erbrechens wegen konnte ein Wasserversuch nicht ausgeführt werden.

26/X: Kein Krampfanfall. Zustand wie vorher. 4 Uhr nachmittags Lumbalpunktion und Venaesektion.

Rest-N-Bestimmung: Zu den Titrationen wurden N/10 Säure und Lauge verwendet.

100 cm ³ Blutserum enthielten	211,7 mg
100 cm ³ Cerebrospinalflüssigkeit enthielten .	148,6 mg
Differenz	63,1 mg
Der Rest-N der Cerebrospinalflüssigkeit be- trägt von dem des Blutserums	70,6 %.

Der Wert des Blutserum-Rest-N ist das Mittel aus 2 Bestimmungen jede auf 10 cm³, von denen die eine 21,14 mg gab, die andere 21,21 mg. Die Differenz zwischen beiden 0,07 mg, beträgt 0,33 % von dem Mittel aus beiden und 1,1 % von der Differenz zwischen der Rest-N-Menge in 10 cm³ Blutserum und der in 10 cm³ Cerebrospinalflüssigkeit. Der Wert des Rest-N in der Cerebrospinal-

flüssigkeit ist das Resultat einer Bestimmung auf 10 cm^3 ; der Grenzwert der Titrationsmethodik beträgt 0,37 % der gefundenen N-Menge.

27/X: Patient fast komatös; Atmung tief. Kein Krampfanfall. Puls schnell, arhythmisch. Die Herzschwäche nahm zu und Patient starb am 28/X 9 Uhr vormittags.

Die Sektion ergab: (Nephritis chronica interstitialis); Hypoplasia congenita renis dext.; Pericarditis fibrinosa recens; Hypertrophia cordis; Pneumonia crouposa lob. inf. sin. (hepatisatio rubra); Tuberculosis caseosa lymphoglandular. bifurcationis et tracheal. et parasternal.; Ulcus mucosae intestini jejuni; Splenitis septica.

Untersuchung der Nieren (D. H. BERGLUND): Linke Niere wiegt 150 g, sowohl ihrer Form als ihrem Aussehen nach bedeutend verändert. Der obere Pol von ungefähr normaler Konfiguration, die untere Hälfte stark geschrumpft. Schnittfläche glatt, Schnitttrand nicht schwellend. Unbedeutender Unterschied zwischen Rinde und Mark, die Rinde verdünnt, von 1—2 mm Dicke. Normale Nierenzeichnung ganz verschwunden. Die feineren Nierengefässe treten überall an der Schnittfläche klaffend, mit vermehrter Deutlichkeit hervor. Die perirenale Fettgewebekapsel aus schwartigem Bindegewebe. Die Nierenkapsel verdickt, nur mit grosser Schwierigkeit lösbar. Der obere Nierenpol von weissgelber Farbe, seine Oberfläche ziemlich glatt. Die untere Hälfte hochgradig grobgranuliert, von dunkelroter Farbe, mit Herden, von grösseren, erbsen- bis spanischenussgrossen, erhabenen, ungranulierten, weissgelben Partien besetzt. Das Nierenbecken ohne Anmerkung. Art. renalis sin. von gewöhnlicher Weite mit normalem Ausgang von der Aorta; die Wand scheint nicht verdickt und zeigt keine arteriosklerotischen Flecken. Die Arterie weist keine abnorme Teilung oder Trombose auf.

Die rechte Niere ist hochgradig hypoplastisch, wiegt 14 gm. Die rechte Arteria renalis hat eine normale Ausgangsstelle von der Aorta, ist aber hochgradig hypoplastisch, lässt zur Not eine feine Knopfsonde durch. Die Schnittfläche der Niere ist sehr bindegewebereich, zeigt keinerlei Andeutung einer normalen Nierenzeichnung. Die Kapsel sitzt fest und die Fläche ist nach Abtrennung grob granuliert. Das Nierenbecken ist ohne besondere Anmerkung, die Urethra lumenifiziert.

Die linke Niere zeigt mikroskopisch in der unteren Hälfte einen vollständigen Untergang der Nierenstruktur und der Schnitt besteht aus einem gewöhnlich zellenreichen, hie und da zellenarmen Bindegewebe, in welchem kleine Tubuli mit einem niedrigen, uncharakteristischen Epithel eingebettet liegen. Ab und zu, jedoch spärlich, teils untergegangene Glomeruli als hyaline Bällchen ohne Details, teils Glomeruli mit typisch chronischen glomerulonephritischen Veränderungen: Zellenproliferation, Verschmelzung vereinzelter Schlingen oder eines grösseren Teils des Knäuels mit der Kapsel und eingewachsenes Bindegewebe aus dieser. Ein Teil der Schlingen ist hyalinisiert. Im oberen Pol in Bezug auf die Glomeruli dasselbe

Bild; die Tubuli teils erweitert mit niedrigem Epithel, teils mit einem kubischen oder höheren Epithel, das hyalin-tropfige Entmischung zeigt. Die Wände der feineren Gefässe verdickt, teilweise hyalinisiert.

Die rechte Niere weist keinerlei Anzeichen einer normalen Nierenzeichnung auf. In einem festen, aber mit Gefässen reichlich durchsetzten Bindegewebe liegen in Reihen Tubuluslumina, weite, von unregelmässiger Form und mit einem halbhohen uncharakteristischen Epithel bekleidet, mit gut gefärbten chromatinreichen Kernen. Daneben hie und da oft abnorm grosse Glomeruli mit chronisch inflammatorischen Veränderungen, welche vollkommen mit den in der eben geschilderten linken Niere übereinstimmen.

Die vollständige Deutung des pathologisch-anatomischen Befundes bietet gewisse Schwierigkeiten. Was sich ohne Diskussion feststellen lässt, ist das Vorhandensein einer chronischen Glomerulonephritis mit einer sekundären Arterio- und Arteriolosklerose. Es bleibt demnach noch die Deutung der rechten Niere und der Genesis des makroskopischen Aussehens der linken Niere. Letztere stimmt nahezu mit Löhleins Beschreibung der porogenen Schrumpfniere überein. Eine definitive Entscheidung scheint in diesem Punkte unmöglich, eine derartige Deutung scheint indes kaum wahrscheinlich. Die rechte Niere dagegen scheint widerspruchsslos als eine kongenital missgebildete Niere (Zystenniere) mit einer aufgepropften Glomerulonephritis gedeutet werden müssen.

Fall XVI.

N—n, E., 26 Jahre alt; Fräulein.

Anamnese: Seit Patient 12 Jahre alt war, hat der Harn Albumin enthalten. Während der 6 letzten Jahre hat sie ab und zu und besonders nachts »Krämpfe« in den Beinen und Füßen gehabt. Übrigens fühlte sie sich immer gesund bis vor 3 Wochen. Sie wurde dann matt und müde und schlief nachts sehr schlecht; Krämpfe in den Beinen wiederholten sich sehr oft. Am 6/III morgens hatte sie einen Anfall von Bewusstlosigkeit und Zuckungen in den Armen und Beinen. Sie wurde von einem Arzte untersucht und sogleich in die hiesige mediz. Klinik eingeliefert. Sie hat niemals an Kopfschmerzen gelitten.

Status praesens vom 6/III 1916: Grosses kräftig gebautes Mädchen. Liegt somnolent mit tiefem Atmen. Sensorium klar. Leichte Ödeme in den Augenlidern; übrigens keine Ödeme. Kein Erbrechen, keine Kopfschmerzen, kein Hautjucken. Temperatur afebril.

Herz: Grenze nach links in der linken Mamillarlinie, nach rechts 2 cm ausserhalb des rechten Sternalrandes. Systolisches Blasengeräusch über das ganze Herz hörbar. 2:ter Aortenton akzentuiert. Keine Arrhythmie.

Blutdruck: 150/100 mm Hg.

Lungen und Bauchorgane: nichts abnormes.

Wassermann im Blute negativ.

Augenhintergründe: normal.

Harn: Tagesmenge 1000 cm³ spez. Gewicht 1010. Albumin 2,5%. Das Sediment enthält rote Blutkörperchen und Leukocyten in reichlicher Menge und spärlich Zylinder.

Verlauf: 7/III morgens Nasenbluten und leichte Zuckungen in der linken Facialis. 11 Uhr vormittags Anfall von klonischen Krämpfen im Gesicht und in den Extremitäten; bewusstlos. Blutdruck: 180/90 mm Hg. 6,30 Uhr abends Lumbalpunktion und Venaesektion.

Rest-N-Bestimmung: Zu den Titrationen wurden N/10 Säure und Lauge verwendet.

100 cm ³ Blutserum enthielten	245,3 mg
100 cm ³ Cerebrospinalflüssigkeit enthielten .	153,7 mg
Differenz	91,6 mg
Der Rest-N der Cerebrospinalflüssigkeit be- trägt von dem des Blusserums	62,6 %.

Der Wert des Blutserum-Rest-N ist das Mittel aus 2 Bestimmungen, jede auf 10 cm³, von denen die eine 24,50 mg gab, die andere 24,57 mg. Die Differenz zwischen beiden, 0,07 mg, beträgt 0,28 % vom Mittel aus beiden und 0,76 % von der Differenz zwischen der Rest-N-Menge in 10 cm³ Blutserum und der in 10 cm³ Cerebrospinalflüssigkeit. Der Wert des Rest-N in der Cerebrospinalflüssigkeit ist das Resultat einer Bestimmung auf 10 cm³; der Grenzwert der Titrationemethodik beträgt 0,36 % der gefundenen N-Menge.

Während der nächstfolgenden 2 Tage war Patient leicht umnebelt; der Anfall wiederholte sich aber nicht.

Am 10/III war Patient vollkommen bewusstlos und zeigte starke motorische Unruhe.

Am 11/III 5 Uhr morgens Anfall von allgemeinen klonischen Krämpfen; mit Zwischenräumen von einer Stunde noch 2 neue Anfälle. Zwischen den Anfällen liegt Patient komatös.

Die Harnmengen hatten allmählich abgenommen und vom 8/III ab bestand komplette Anurie. Das spez. Gewicht betrug um 1013, die Albuminmenge 2,5 % und die Kochsalzmenge um 2 %. Das Sediment enthielt immer rote Blutkörperchen in reichlicher Menge.

Der Blutdruck betrug um 150 mm Hg.; nur einmal (am 8/III abends) wurde den Wert von 100 mm beobachtet.

Am 11/III 10 Uhr vormittags trat der Tod ein.

Die Sektion ergab: (Nephritis chronica) Hypertrophia cordis. Otitis chronica media dextra.

Fall XVII.

F—1, A.; 65 Jahre alt; Arbeiter.

Anamnese:

Seit mehreren Jahren Husten mit reichlichem Auswurfe. In der Jugend 5-mal Pneumonie. Übrigens gesund und arbeitsfähig bis 1910; wurde dann krank und war während 10 Tage bettlägrig; Al-

bumin wurde im Harne gefunden. Arbeitete später wie vorher, fühlte sich aber auffallend matt und wurde allmählig kurzatmig. Im Januar 1914 wurde er wegen der genannten Symptome bettlägrig. Seit Ende März desselben Jahres sind das Gesicht und die Unterschenkel geschwollen. Am 18/IV heftiges Nasenbluten, nach Angabe mehr als 1 Liter. Am 19/IV kam Patient in die hiesige medizin. Klinik.

Status praesens vom 19/IV 1914: Kräftig gebauter, älterer Mann mit leichten Ödemen im Gesicht und in den Unterschenkeln. Keine Höhlenwassersucht. Keine Cyanose; mässige Dyspnoe. Ist ruhig und antwortet auf Fragen, ist aber leicht umnebelt. Keine Kopfschmerzen kein Erbrechen.

Herz: keine Vergrösserung: Ictus hebend.* Über der Herzspitze systolisches und diastolisches Blasengeräusch; 2:ter Aortenton akzentuiert. Keine Arrhythmie.

Lungen: Ausgeprägtes Emphysem und mässige diffuse trockene Bronchitis beider Lungen.

Leber: deren unterer Rand liegt 4 cm unterhalb des Thoraxrandes in der Mamillarlinie.

Milz: nicht vergrössert.

Augenhintergründe: normal.

Blutdruck: 235/95 mm Hg.

Harn: Tagesmenge 1000 cm³. Albumin 3,5 ‰. Das Sediment enthält rote Blutkörperchen, Leukozyten und Zylinder in spärlicher Menge.

Verlauf: Während der ersten Woche des Krankenhausaufenthaltes war der Zustand unverändert; nur schwanden die Ödeme. Die Harnmengen schwankten zwischen 1000 und 1800 cm³ und die Albuminmenge betrug unverändert 3 ‰.

23/IV Lumbalpunktion und Venaesektion.

Rest-N-Bestimmung: Zu den Titrationen wurden N/10 Säure und Lauge verwendet.

100 cm ³ Blutserum enthielten	271,3 mg
100 cm ³ Cerebrospinalflüssigkeit enthielten	243,7 »
Differenz	27,6 »
Der Rest-N der Cerebrospinalflüssigkeit beträgt von dem des Blutserums	89,8 %

Der Wert des Blutserum-Rest-N ist das Mittel aus 2 Bestimmungen, jede auf 10 cm³, von denen die eine 27,11 mg gab, die andere 27,16 mg; der Grenzwert der Titrationsmethodik beträgt 0,20 % von dem Mittel aus beiden. Der Wert des Rest-N in der Cerebrospinalflüssigkeit ist das Mittel aus 2 Bestimmungen, jede auf 10 cm³, von denen die eine 24,36 mg gab, die andere 24,38 mg. Der Grenzwert der Titrationsmethodik beträgt 0,38 % von dem Mittel aus beiden und 2,0 % von der Differenz zwischen der Rest-N-Menge in 10 cm³ Blutserum und der in 10 cm³ Cerebrospinalflüssigkeit.

Wassermann im Blute negativ.

Am 27/IV 10 Uhr vormittags wurde Patient ziemlich plötzlich genommen, die Atmung wurde sehr tief und langsam und der Puls

weich und sehr schnell. Der Zustand setzte während der folgenden Tage fort, die Benommenheit ging allmählich in Bewusstlosigkeit und Koma über und am 2/V starb Patient.

Die Sektion ergab: (Nephritis chronica interstitialis secundaria). Cystides renum. Hypertrophia cordis. Arteriosclerosis levis universalis. Amyloidosis endocardii, intimae aortae, thyreoideae, lienis, suprarenalium, renum, hepatis. Ödema pulmonum. Adhaesiones pleurarum. Tuberculosis calcuosa lymphoglandorum hili pulmonis dextri. Anaemia et Ödema meningum et cerebri.

Fall XVIII.

J—n, G., 20 Jahre alt; Arbeiter.

Anamnese: Im grossen ganzen gesund bis Ende Mai 1913. Patient erkrankte dann nach einer Erkältung in Husten und Fieber; die Fussglieder schwellen nach einigen Tagen. Etwas später kamen schwere Kopfschmerzen dazu und nach einer Woche wurde er bettlägrig. Von einem Arzte wurde Albumin im Harne gefunden und Patient wurde in ein Krankenhaus eingeliefert.

Status praesens vom 12/VI 1913: Allgemeinzustand mitgenommen. Keine Schwellung der Glieder. Angina tonsillaris. Keine Ödeme. Temp. 39,5.

Brust- und Bauchorgane: nichts abnormes.

Harn: Tagesmenge 1250 cm³; spez. Gewicht 1017; Albumin 0,25 %. NaCl 3,5 %. Im Sedimente Zylinder und weisse Blutkörperchen in spärlicher Menge, aber keine roten.

Blutdruck: 125 mm Hg.

Der Zustand besserte sich; die Anginasymptome gingen zurück und innerhalb 7 Tagen war Patient afebril. Die Albuminurie fuhr doch fort und die Albuminmengen betrugen 0,25 %. Das Sediment war unverändert.

Am 22/VI leichtes Unwohlsein; Temperatur 37,9.

Am 23/VI fühlte sich Patient schlechter und die Temp. betrug abends 39,7. Später abends hatte Patient einen diarrhoischen Stuhl, der nicht untersucht wurde.

Am 24/VI morgens eine 500 cm³ grosse Darmentleerung, aus reinem Blute bestehend. Temp. 39,3. 7 Uhr abends eine neue blutige Darmentleerung, 750 cm³ gross. FICKER positiv für Paratyphus B.

Die Darmblutungen wiederholten sich nicht, der anfangs mitgenommene Allgemeinzustand wurde besser und nach kurzer Zeit war Patient afebril. Während der letzten Temperatursteigerung betrug die Albuminmenge im Harne um 0,5 % und das Sediment war wie vorher. Die tägliche Harumenge war um 1000 cm³ und das spez. Gewicht 1016. Im weiteren Verlaufe schwankten die Harnmengen zwischen 1200 und 2800 cm³ und betrugen meistens um 1800 cm³. Die Albuminmenge stieg auf 1 % und hielt sich bei diesem Werte unverändert mit Ausnahme vereinzelter Tage, da sie 2 % betrug. Ödeme traten nicht auf und das subjektive Befinden war sehr gut.

Am 4/IX 1913 verliess Patient das Krankenhaus mit noch bestehender Nierenstörung.

Während des Herbsts 1913 konnte Patient wegen Mattigkeit nicht arbeiten; er wurde zu Hause gepflegt. Er hatte keine Kopfschmerzen oder Atemnot, aber bei Bewegungen fühlte er starkes Herzklopfen und wurde unruhig. In Dezember war die Mattigkeit so gross, dass er bettlägrig wurde. Ende Januar 1914 verschlechterte sich der Zustand, er fühlte Schmerzen im Schlunde beim Schlucken, die Temperatur schwankte zwischen 37,8 und 38,6 und Schmerzen im Rücken und in den Gliedern stellten sich ein. Seit Herbst 1913 wiederholtes Nasenbluten.

Am 28/II kam Patient in die hiesige medizin. Klinik.

Status praesens vom 1/III 1914: Allgemeinzustand sehr mitgenommen. Hautfarbe blass. Mässige Dyspnoe. Keine Cyanose. Keine Ödeme; keine Höhlenwassersucht. Klagt über Kopfschmerzen und Schmerzen im Rücken und in den Gliedern. Temperatur 38,8. Körpergewicht 67,5 Kilo.

Herz: 2:ter Aortenton akzentuiert; übrigens nichts abnormes.

Lungen und Bauchorgane: nichts abnormes.

Augenhintergründe: normal.

Blutdruck: 185/100 mm Hg.

Keine merkbare Veränderungen in den Gliedern oder im Rücken. Wassermann im Blute negativ.

Harn: Tagesmenge 1750 cm³; spez. Gewicht 1013. Albumin 0,5%; NaCl 1,75%. Das Sediment enthält Zylinder verschiedener Art und rote Blutkörperchen und Leukozyten in reichlicher Menge.

Verlauf: Der Zustand wurde schnell schlechter; Kopfschmerzen stellten sich ein und Patient wurde sehr unruhig und erbrach mehrmals täglich. Auch wurde er durch Oppresionsgefühl in der Herzgegend belästigt, ebenso von Hautjucken. Das Sensorium blieb klar.

Die Harnmengen waren während der ersten Woche 2000 cm³ und darüber, sanken dann zur Zeit des wiederholten Erbrechens auf 1000 cm³ und darunter und betrugen gewisse Tage nur 500 cm³. Weder Ödeme noch Höhlenwassersucht traten auf. Die Albuminmengen im Harne schwankten zwischen 0,5 und 1%; die Kochsalzmengen betrugen 1,2—2% und das Sediment blieb reichlich und qualitativ unverändert. Der Blutdruck war niemals niedriger als 180 mm Hg.

13/III: 6 Uhr abends Nasenbluten. Als dasselbe einige Minuten gedauert hatte, fingen Zuckungen im Gesicht und in den Fingern an. Bewusstlosigkeit trat fast sogleich ein und der ganze Körper wurde bald von klonischen Krämpfen betroffen. Der Anfall dauerte 2 Minuten. Nach Aufhören der Krämpfe fuhr die Bewusstlosigkeit fort und erst nach einigen Stunden erwachte Patient allmählich zum Bewusstsein. Unmittelbar nach dem Krampfanfalle wurden Lumbalpunktion und Venaesektion gemacht.

Rest-N-Bestimmung: Zu den Titrationen wurden N/10 Säure und Lauge verwendet.

100 cm ³ Blutserum enthielten	288,6 mg
100 cm ³ Cerebrospinalflüssigkeit enthielten .	170,8 »
Differenz	117,8 »
Der Rest-N der Cerebrospinalflüssigkeit be- trägt von dem des Blutserums	59,1 %

Der Wert des Blutserum-Rest-N ist das Mittel aus 2 Bestimmungen, jede auf 10 cm³, von denen die eine 28,84 mg gab, die andere 28,89 mg. Der Grenzwert der Titrationsmethodik beträgt 0,19 % von dem Mittel aus beiden. Der Wert des Rest-N in der Cerebrospinalflüssigkeit ist das Resultat einer Bestimmung auf 10 cm³; der Grenzwert der Titrationsmethodik beträgt 0,32 % der gefundenen N-Menge und 0,47 % von der Differenz zwischen der Rest-N-Menge in 10 cm³ Blutserum und der in 10 cm³ Cerebrospinalflüssigkeit.

14/III morgens Sensorium klar; Allgemeinzustand sehr schlecht. Nachmittags wurde Patient vollkommen umnebelt; starke Dyspnoe; starke motorische Unruhe. Unter zunehmender Herzschwäche trat der Tod 11,30 Uhr nachmittags ein.

Sektion wurde verweigert.

Fall XIX.

A—n, E. A., 5 Jahre alt, Knabe.

Anamnese: Als Patient 5 Monate alt war, wurde er wegen einer Anschwellung hinter dem linken Ohre operiert. Seitdem ist er immer gesund gewesen bis vor 9 Wochen; er erkrankte dann an »Brustkatarrh« und wurde einige Tage zu Hause gepflegt. Währenddessen trat eine Schwellung und Rötung der Operationsnarbe hinter dem linken Ohre auf; die Symptome nahmen zu und etwas später wurde eine Inzision gemacht, wobei viel Eiter entleert wurde. Patient wurde ambulatorisch behandelt. Ende November, ehe noch die Inzision geheilt war, beobachteten die Eltern, dass das Gesicht und die Oberschenkel geschwollen waren. Die Schwellung nahm zu und Anfang Dezember stellte sich Erbrechen ein und gleichzeitig wurde der Harn auffallend dunkel. Am 7/XII war die Harnmenge nur einige cm³, ebenso war das Verhalten am folgenden Tage und das Erbrechen nahm an Häufigkeit zu. Am 10/XII wurde Patient in die hiesige medizin. Klinik übergeführt.

Status praesens vom 10/XII 1918: Allgemeinzustand mitgenommen; schläft meistens. Hautfarbe blass. Das Gesicht ist mässig ödematös; übrigens keine Ödeme. Temperatur 36. Körpergewicht 16,8 Kilo.

Brustorgane: nichts abnormes; kein Pleuraerguss.

Bauchorgane: nichts abnormes; Ascites nicht nachweisbar.

Blutdruck 95/65 mm Hg.

Anurie.

Augenhintergrunde: normal.

11/XII Lumbalpunktion und Venaesektion.

Rest-N-Bestimmung: Zu den Titrationen wurden N 10 Säure und Lauge verwendet.

100 cm ³ Blutserum enthielten	295,5 mg
100 cm ³ Cerebrospinalflüssigkeit enthielten .	174,0 »
Differenz	121,5 »
Der Rest-N der Cerebrospinalflüssigkeit be- trägt von dem des Blutserums	58,8 %

Der Wert des Blutserum-Rest-N ist das Mittel aus 2 Bestimmungen, jede auf 10 cm³, von denen die eine 29,54 mg gab, die andere 29,56 mg; der Grenzwert der Titrationsmethodik beträgt 0,18 % von dem Mittel aus beiden. Der Wert des Rest-N in der Cerebrospinalflüssigkeit ist das Resultat einer Bestimmung auf 10 cm³; der Grenzwert der Titrationsmethodik beträgt 0,32 % der gefundenen N-Menge und 0,46 % von der Differenz zwischen der Rest-N-Menge in 10 cm³ Blutserum und der in 10 cm³ Cerebrospinalflüssigkeit.

Verlauf: Der Allgemeinzustand blieb während der ersten Woche im grossen ganzen wie vorher, nur nahm die Somnolenz allmählich etwas zu. Das Gesichtödem blieb unverändert und neue Ödeme traten nicht auf. Die Anurie dauerte bis zum 15/XII; an diesem Tage entleerte Patient ca. 20 cm³ Harn. In der Folge schwankten die Harnmengen zwischen 5 und 235 cm³, mit Ausnahme eines einzigen Tages, da kein Harn zu erhalten war. Das spez. Gewicht betrug 1014—1017. Die Albuminmenge betrug bei der ersten Messung 9‰, sank so auf 4‰ und wechselte später zwischen 2 und 4‰. Die NaCl-Menge schwankte zwischen 0,59‰ und 1,18‰. Das Sediment enthielt Leukozyten und Zylinder in grosser Menge, niemals aber rote Blutkörperchen. Der Blutdruck überstieg nicht 105 mm Hg.

Am 23/XII 3 Uhr vormittags Anfall von allgemeinen klonischen Krämpfen, im Gesicht und in den Händen beginnend. Der Anfall dauerte 2 Minuten. Später 2 neue Anfälle mit Zwischenräumen von 3 Stunden. Nach den Anfällen wurde Lumbalpunktion gemacht; Blut zu Rest-N-Bestimmung konnte nicht erhalten werden. Die Cerebrospinalflüssigkeit enthielt 364,6 mg Rest-N in 100 cm³.

Unter zunehmendem Koma trat der Tod am 24/XII nachmittags ein.

Untersuchung der Nieren (Dr. H. BERGLUND): Die Glomerulweisen in grosser Ausdehnung chronisch inflammatorische Veränderungen auf, stellenweise mit stark geschrumpften, vollkommen blutleeren Kapillarschlingen, an anderen Stellen mit Verwachsungen zwischen den Schlingen und der verdickten destruierten Kapsel. In anderen Glomeruli haben die ebenfalls blutleeren Kapillarschlingen einen bedeutenden Reichtum an fixen Zellen. Die Tubuli nahezu überall erweitert, doch ziemlich mässig und ohne Zystenbildung. Das Tubulusepithel überall niedrig, nahezu häutchenförmig. Hier und da ein gut erhaltenes hohes Epithel mit gut färbbaren Kernen, aber ganz und gar »hyalintropfiger Entmischung« anheimgefallen. In einzelnen relativ erhaltenen Glomeruli reichlich rote Blutkörperchen im Kapselraume. Das interstitielle Gewebe herdförmig ziemlich stark vermehrt. Die feineren Gefässe weisen keine Veränderungen auf.

Die Kapsel unbedeutend verdickt. Keine Schrumpfung unter der Kapsel, welche eine Granulierung der Fläche hervorgerufen haben könnte.

Fall XX.

F—k, G., 30 Jahre alt. Arbeiter.

Anamnese: Seit 13 Jahre Psoriasis; wegen dieser Krankheit 2-mal im Krankenhaus gepflegt. 1907, während eines Krankenhausaufenthaltes, wurde Albumin im Harn gefunden; war aber später nicht zu finden. September 1915, während des Militärdienstes, fühlte er sich ganz gesund. Seit etwa 3 Monaten hat er ab und zu starke Kopfschmerzen, die jedesmal 6—8 Stunden dauern. Auch ist er zuweilen kurzatmig gewesen, besonders beim Arbeiten. Im Mitte Dezember 1917 trat Verschlimmerung des Sehvermögens ein, besonders am rechten Auge. Am 7/I 1918 wurden die Augenhintergründe untersucht und Retinitis albuminurica gefunden. Am 10 I 1918 kam Patient in die hiesige medizin. Klinik.

Status praesens vom 10/I 1918: Mager. Blasse Farbe der Haut und der Schleimhäute. Keine Ödeme. Allgemeinzustand ziemlich gut. Körpergewicht 54,1 Kilo. Temperatur 36,8.

Herz: Grenze nach links in der linken Mamillarlinie, nach rechts nicht exakt bestimmbar. Ictus in Iv, hebend. Reine Töne. 2:ter Aortenton akzentuiert.

Lungen: nichts abnormes.

Bauchorgane: nichts abnormes.

Blutdruck: 195/130 mm Hg.

Rest-N im Blutserum: 138,2 mg in 100 cm³.

Harn: Tagesmenge 1700 cm³; spez. Gewicht 1010. Albumin 4‰. NaCl 5,1‰. Das Sediment enthält reichlich rote Blutkörperchen; daneben Leukozyten und Zylinder verschiedener Art.

12/I Wasserversuch: Das spez. Gewicht der kurz vor dem Wassertrinken gelassenen Harnportion betrug 1013.

8 Ur morgens	1000 cm ³	Wasser nüchtern	getrunken.
9 "	250 "	Harn spez. Gewicht	1013
10 "	120 "	"	1013
11 "	85 "	"	1013
12 "	80 "	"	1013

535 cm³ Harn nach 4 Stunden.

6 Uhr nachmittags waren 1093 cm³ Harn abgesondert und das höchste spez. Gewicht betrug 1014.

3 Tage später wurde der Wasserversuch wiederholt; nach 4 Stunden waren 410 cm³ Harn abgesondert und das spez. Gewicht schwankte zwischen 1009 und 1007.

25/I Rest-N im Blutserum: 123,1 mg in 100 cm³.

Verlauf: Vom Anfang des Krankenhausaufenthaltes bis Mitte März betrugen die Harnmengen mit wenigen Ausnahmen 1500—2000 cm³.

Das spez. Gewicht war niemals höher als 1013 und 6-mal wiederholte Wasserversuche zeigten dieselbe Störung. Die Albuminmenge sank anfangs und betrug am 18/I 1%, stieg später auf 1,5% am 7/II und hielt sich im weiteren Verlaufe zwischen 2 und 3%. Die NaCl-Menge schwankte zwischen 2,1 und 4,7%. Das Sediment enthielt immer rote Blutkörperchen, Leukozyten und Zylinder in wechselnder Menge.

Ende Februar verschlechterte sich der Zustand; die Kopfschmerzen wurden sehr lästig und Erbrechen stellte sich ab und zu ein. Die Verschlimmerung schritt weiter und gleichzeitig wurde der Blutserum-Rest-N erhöht; er betrug am 15/II 92,1 mg, am 7/III 118 mg und am 14/III 136,8 mg in 100 cm³. Auch sank die Harnmenge allmählich.

Am 17/III fühlte Patient Atemnot und am folgenden Tage war der Atem auffallend tief und Ödeme traten in den Augenlidern auf.

Am 20 III betrug der Blutserum-Rest-N 208 mg in 100 cm³ und am folgenden Tage war Patient benommen und erbrach.

Am 22/III komatös; Lumbalpunktion und Venaesektion.

Rest-N-Bestimmung: Zu den Titrationen wurden N/10 Säure und Lauge verwendet.

100 cm ³ Blutserum enthielten	318,3 mg
100 cm ³ Cerebrospinalflüssigkeit enthielten .	287,0 »
Differenz	31,3 »
Der Rest-N der Cerebrospinalflüssigkeit beträgt von dem des Blutserums	90,1 %

Der Wert des Blutserum-Rest-N ist das Mittel aus 2 Bestimmungen, jede auf 10 cm³, von denen die eine 31,80 mg gab, die andere 31,86 mg. Die Differenz zwischen beiden, 0,06 mg, beträgt 0,18 % vom Mittel aus beiden und 1,9 % von der Differenz zwischen der Rest-N-Menge in 10 cm³ Blutserum und der in 10 cm³ Cerebrospinalflüssigkeit. Der Wert des Rest-N in der Cerebrospinalflüssigkeit ist das Resultat einer Bestimmung auf 10 cm³; der Grenzwert der Titrationmethodik beträgt 0,19 % der gefundenen N-Menge.

Der komatöse Zustand dauerte und am 23/III 8,45 Uhr abends starb Patient.

Die Sektion ergab: Glomerulonephritis chronica. Pericarditis fibrinosa acuta. Cardioarteriosclerosis. Hypertrophia et dilatatio cordis. Tonsillitis chronica.

Fall XXI.

A—e, L., 49 Jahre Alt, Arbeiter.

Anamnese: Als Kind Masern. Übrigens gesund, nur soll er seit der Jugend jede Nacht den Harn einmal oder zweimal gelassen haben; etwas eigentümliches in Aussehen und Menge des Harns hat er nicht beobachtet. Vor 4 bis 5 Jahren wurde er allmählich auffallend müde. 1911 wurde von einem Arzte Albumin im Harn gefunden. Januar 1914 wurde die Mattigkeit so gross, dass Patient

nicht arbeiten konnte und er hatte ständige Kopfschmerzen. Während März 1914 wurde er in einem Krankenhause gepflegt; Diagnose: Nephritis. Anfang April wurde der Zustand schlechter, die Kopfschmerzen wurden schwerer und Erbrechen stellte sich ein. Ende April schwell das Gesicht und Patient wurde kurzatmig und hatte wiederholt Nasenbluten. Auch wurden die Harnmengen auffallend klein. Am 6/V 1914 kam Patient in die hiesige medizin. Klinik.

Status praesens vom 6/V 1914: Mager; Hautfarbe blass. Sensorium benommen. Keine Dyspnoe; keine Cyanose. Erbricht unaufhörlich. Temperatur 37,1. Keine Ödeme.

Herz: Grenze nach links in der linken Mamillarlinie; keine Vergrößerung nach rechts. Systolisches Blasengeräusch, über das ganze Herz hörbar. 2:ter Aortenton akzentuiert. Keine Arrhythmie.

Blutdruck: 170 mm Hg. Augenhintergründe: nichts abnormes.

Lungen: Zahlreiche feuchte Rasselgeräusche über beide Lungen; übrigens nichts abnormes.

Sputum: schleimig; enthält keine Tuberkelbazillen.

Bauchorgane: nichts abnormes.

Harn: Tagesmenge 225 cm³. Spez. Gewicht 1010. Albumin 3%. Das Sediment enthält zahlreiche rote Blutkörperchen und Leukozyten und Zylinder in mässiger Menge. Lumbalpunktion und Venaesektion.

Rest-N-Bestimmung: Zu den Titrationen wurden N/10 Säure und Lauge verwendet.

100 cm³ Blutserum enthielten 376,6 mg

100 cm³ Cerebrospinalflüssigkeit enthielten . 353,5 »

Differenz 23,1 »

Der Rest-N der Cerebrospinalflüssigkeit be-

trägt von dem des Blutserums 93,8%

Der Wert des Blutserum-Rest-N ist das Resultat aus 2 Bestimmungen, jede auf 10 cm³, die bis in das zweite Dezimal gleich grosse Werten gaben; der Grenzwert der Titrationsmethodik beträgt 0,14 % der gefundenen N-Menge. Der Wert des Rest-N in der Cerebrospinalflüssigkeit ist das Resultat einer Bestimmung auf 10 cm³; der Grenzwert der Titrationsmethodik beträgt 0,15 % der gefundenen N-Menge und 2,4 % von der Differenz zwischen der Rest-N-Menge in 10 cm³ Blutserum und der in 10 cm³ Cerebrospinalflüssigkeit.

Verlauf: Der Zustand verschlechterte sich schnell, Patient blieb vollkommen benommen und erbrach mehrmals täglich. Nach einigen Tagen wurde er komatös. Das Nasenbluten war fast beständig. Die Harnmengen schwankten zwischen 200 und 250 cm³ und das Sediment blieb unverändert. Der Blutdruck betrug 170—175 mm Hg.

Patient starb am 9/V 1914 7 Uhr morgens.

Die Sektion ergab: (Nephritis chronica parenchymatosa cum induratione et haemorrhagiis). Hypertrophia et dilatatio cordis. Atherosclerosis universalis mediocris. Tuberculosis indurata apicis pulmonis dextri et lymphoglandorum hili et lienis et hepatis. Ödema et anaemia meningum et cerebri.

Die Fälle sind in folgender Tabelle zusammengeführt.

Fall		Rest-N in	Rest-N in	Differenz	Der Rest-N
		100 cm ³ Blutserum	100 cm ³ Cerebro- spinalflüssig- keit		der Cerebro- spinalflüssig- keit beträgt von dem des Blut- serums
Fall	I	28,0 mg	19,6 mg	18,4 mg	70,0 %
,	II	31,95 ,	11,90 ,	20,05 ,	37,2 %
,	III	43,42 ,	25,20 ,	18,22 ,	58,0 %
,	IV	43,45 ,	26,60 ,	16,85 ,	61,2 %
,	V	44,8 ,	24,5 ,	20,3 ,	54,6 %
,	VI	47,67 ,	28,16 ,	19,51 ,	59,0 %
,	VII (Best. 2)	54,23 ,	36,01 ,	18,22 ,	66,4 %
,	VIII	56,02 ,	31,50 ,	24,52 ,	56,2 %
,	IX (Best. 1)	67,4 ,	47,6 ,	19,8 ,	70,6 %
,	VII (Best. 1)	68,64 ,	43,42 ,	25,22 ,	63,2 %
,	IX (Best. 2)	76,3 ,	53,9 ,	23,4 ,	70,6 %
,	X	76,9 ,	51,8 ,	25,1 ,	67,3 %
,	XI	79,9 ,	47,6 ,	32,3 ,	59,5 %
,	IX (Best. 3)	87,5 ,	60,2 ,	27,3 ,	68,8 %
,	XII	138,6 ,	108,7 ,	29,9 ,	78,4 %
,	XIII	163,8 ,	143,0 ,	20,8 ,	87,3 %
,	XIV (Best. 1)	173,6 ,	147,2 ,	26,4 ,	84,7 %
,	XV (Best. 1)	204,6 ,	140,0 ,	64,6 ,	68,4 %
,	„ (Best. 2)	208,5 ,	147,3 ,	61,2 ,	70,6 %
,	„ (Best. 3)	211,7 ,	148,6 ,	63,1 ,	70,6 %
,	XIV (Best. 2)	229,8 ,	206,5 ,	23,3 ,	89,8 %
,	XVI	245,3 ,	153,7 ,	91,6 ,	62,6 %
,	XVII	271,3 ,	243,7 ,	27,6 ,	89,8 %
,	XVIII	288,6 ,	170,8 ,	117,8 ,	59,1 %
,	XIX	295,5 ,	174,0 ,	121,5 ,	58,8 %
,	XX	318,3 ,	287,0 ,	31,3 ,	90,1 %
,	XXI	376,6 ,	353,5 ,	23,1 ,	93,8 %

In den oben mitgeteilten Fällen von chron. Glomerulonephritis schwankten die Rest-N-Werte der Blutsera zwischen 28,0 mg und 376,6 mg in 100 cm³. Die Rest-N-Mengen der Cerebrospinalflüssigkeiten waren auch hier durchgehend kleiner als die der entsprechenden Blutsera und unterstiegen denselben mit 16,85 mg bis 121,5 mg in 100 cm³.

In allen Fällen sind die Werte des Blutserum-Rest-N Re-

sultate aus 2 Bestimmungen auf je 10 cm³: sechsmal (Fall IV, VII, XV Best. 3, XVI und XX) waren die Differenzen zwischen den beiden Bestimmungen grösser als der Grenzwert der Titrationsmethodik und betrugen von den berechneten Mitteln 0,09 %—0,33 % und von den Differenzen zwischen den Rest-N-Mengen in 10 cm³ Blutserum und denen in 10 cm³ Cerebrospinalflüssigkeit 0,27 %—1,9 %. In den übrigen Fällen betrug der Grenzwert der Titrationsmethodik von den Rest-N-Mengen in 10 cm³ Blutserum 0,09 %—2,0 % und von den Differenzen zwischen den Rest-N-Mengen in 10 cm³ Blutserum und denen in 10 cm³ Cerebrospinalflüssigkeit 0,20 %—3,0 %.

Die Werte des Rest-N in den Cerebrospinalflüssigkeiten sind fünfmal (Fall IX Best. 1, XII, XV Best. 1 und 2 und Fall XVII) Resultate aus Doppelbestimmungen, jede auf 10 cm³; in allen diesen Fällen waren die Differenzen zwischen den beiden Bestimmungen kleiner als der Grenzwert der Titrationsmethodik und dieser betrug von den berechneten Mitteln 0,38 %—1,1 %. In den übrigen Fällen wurde nur eine Bestimmung auf 10 cm³ ausgeführt und der Grenzwert der Titrationsmethodik betrug 0,11 %—2,8 % der gefundenen Rest-N-Mengen.

Wie bei akuter Glomerulonephritis so schwankten auch hier, bei einem Rest-N-Gehalt der Blutsera unter 35 mg in 100 cm³, die prozentischen Werte des Cerebrospinalflüssigkeit-Rest-N vom Blutserum-Rest-N innerhalb weiterer Grenzen (37,2 %—70,0 %) als bei Nierengesunden (42,6 %—64,3 %).

In den Fällen III—XI mit 43,42 mg—87,5 mg Rest-N in 100 cm³ Blutserum ist die obere Grenze der hier fraglichen prozentischen Schwankungen (70,6 %) dieselbe wie in den 3 ersten Fällen; die untere Grenze (54,6 %), liegt aber bedeutend höher als in den letztgenannten Fällen. Diese Grenzwerte stimmen aber im grossen ganzen, mit denen überein, die ich in Fällen von akuter Glomerulonephritis mit ungefähr denselben Rest-N-Mengen der Blutsera (Fall VIII—XVII mit 38,50 mg—84,0 mg) fand und die 46,5 % und 75,3 % betrugen.

In den letzten 10 Fällen (Fall XII—XXI) mit 138,6 mg—376,6 mg Rest-N in 100 cm³ Blutserum findet man teils Fälle bei denen der prozentische Wert des Cerebrospinalflüssigkeit-Rest-N vom Blutserum-Rest-N die bei den Fällen III—XI gefundene obere Grenze dieser prozentischen Schwankungen nicht überschreitet (Fall XV, XVI, XVIII und XIX mit pro-

zentischen Werten von 58,8—70,6), teils solche, in denen der prozentische Wert entschieden höher liegt (Fall XII, XIII, XIV, XVII, XX und XXI mit prozentischen Werten zwischen 78,4 und 93,8). Wenn auch der höchste prozentische Wert in Fall XXI mit der grössten Rest-N-Retention zu finden ist, so besteht, wie man sich in der Tabelle überzeugen kann, kein strenger Parallelismus zwischen Grösse der prozentischen Werte und Höhe der Rest-N-Retention.

Von den 8 ersten Fällen, die normale Rest-N-Werte bzw. geringfügige Erhöhungen desselben zeigten, starb Fall III an einer interkurrenten Krankheit; die übrigen verliessen gebessert der Klinik.

Fall IX ist deswegen von Interesse, weil die Kranke unter dem typischen Bilde einer chronischen, zeitweise aussetzenden aber wiederkehrenden, Urämie nach 5-monatlichem Krankenhausaufenthalte starb, während die Niereninsuffizienz, nach der Rest-N-Retention beurteilt, sehr mässig war und keine andere Ursache des Todes weder klinisch noch bei der Sektion gefunden werden konnte. Die 2 letzten mit einem mehrmonatlichem Zwischenraum ausgeführten Bestimmungen zeigten eine sehr kleine Differenz (11,2 mg per 100 cm³), und der höchste ermittelte Wert betrug 87,5 mg in 100 cm³. Freilich kann der Einspruch erhoben werden, dass diese Bestimmung 19 Tage ante mortem ausgeführt wurde, und dass später gemachte Untersuchungen sicher höhere Werte gegeben hätten; ich halte einen solchen Einwand für vollkommen berechtigt, glaube doch kaum, in Anbetracht der eminent chronischen Entwicklung der Urämie und der geringen Differenz zwischen den letzten mit einem langen Zwischenraum gemachten Bestimmungen, dass während der letzten 19 Tagen ein derartiges Aufschnellen der Rest-N-Retention vorgekommen ist, wie es zur Erlangung der bei sterbenden Urämikern gewöhnlichen Rest-N-Werten notwendig gewesen ist. Auch hinsichtlich des Bestehens echt urämischer Symptome sind die gefundenen Rest-N-Mengen auffallend niedrig, sowohl nach meiner eigenen Erfahrung wie auch nach denen anderer; so gibt VOLHARD (l. c. S. 1341) an, dass »der Rest-N vor einer echten Urämie wohl stets 100 mg N in 100 cm³ Blut übersteigt, und beträgt nicht selten wesentlich mehr«.

Die Fälle X und XI waren mir nicht möglich in ihrer wei-

teren Entwicklung zu verfolgen, da sie nach 3- bzw. 1-monatlicher Beobachtungsdauer die Klinik verliessen.

Die Fälle XII—XXI mit 138,6—376,6 mg Rest-N in 100 cm³ Blutserum starben alle nach kurzer Zeit unter ausgesprochenen urämischen Erscheinungen. Auf gewisse Einzelheiten in ihrer Symptomatologie komme ich weiter unten zurück, nur will ich hier eine Bemerkung über den Fall XIX machen. Trotz der hochgradigen Niereninsuffizienz und der bei der Sektion gefundenen chronisch-glomerulonephritischen Veränderungen, war während der ganzen Beobachtungsdauer der Blutdruck vollkommen normal und betrug niemals mehr als 105 mm Hg, gewöhnlich unter 100 mm. Dieses Verhalten ist dem jetzigen Begriffe einer chronischen Glomerulonephritis, die zu einer Niereninsuffizienz von der hier fraglichen Grösse gelangt, ganz fremd, und ich habe selbst etwas derartiges niemals vorher beobachtet. MACHWITZ und ROSENBERG¹⁾ geben an, dass sie schwere akute diffuse Glomerulonephritiden ohne Blutdrucksteigerung²⁾ gesehen haben, bei denen die Schädigung der Nierenfunktion vor Verwechslung mit herdförmiger Glomerulonephritis schützte. Wie hochgradig die Nierenfunktion aber gestört war, wird nicht angegeben,²⁾ man weiss demgemäss nicht, abgesehen davon, dass es sich hier um akute Nephritiden handelt, ob diesen Fällen dieselbe Bedeutung zukommt wie meinem oben erwähnten.

Auch Fall VII bot in derselben Hinsicht ein von dem gewöhnlichen abweichendes Bild. Beim akuten Einsetzen der Nierenaffektion stieg der Blutdruck in der üblichen Weise, um später, beim Übergang der Affektion ins chronische Stadium und Entwicklung einer Niereninsuffizienz, auf vollkommen normale Werte zurückzugehen und auf diese während des ganzen Beobachtungsdauers stehen zu bleiben. Wenn auch nicht zum gewöhnlichen Entwicklungsgang gehörig, so ist der niedrige Blutdruck hier keineswegs so auffällig wie in Fall XIX, da es sich hier um eine relativ junge Nierenaffektion handelt. Beide Fälle zeigen aber, dass der Blutdruck bei chron. Glomerulonephritis, sowohl mit mässiger wie mit der hochgradigsten Niereninsuffizienz, vollkommen normale Werte, wenigstens zeitweise, betragen kann.

¹⁾ MACHWITZ und ROSENBERG: Münch. med. Wft., 1916, S. 1257.

²⁾ MACHWITZ und ROSENBERG geben an, dass sie in einer späteren Arbeit auf diese Fälle zurückkommen werden; ich habe diese Arbeit aber nicht finden können.

Nierensklerose.

Fall I.

J—r, A., 49 Jahre alt, Ingenieur.

Anamnese: Nach der Angabe eines Arztes soll Patient 2-mal, vor einem und vor drei Jahren, apoplektische Insulte durchgemacht haben. Gleichzeitig wurde Blutdruckerhöhung, 185 mm Hg, gefunden. Am 21/I 1917 bemerkte Patient, dass er nicht wie vorher sprechen konnte; er kannte die Benennung der Gegenstände, konnte die Wörter aber nicht aussprechen. Übrigens fühlte er sich gesund, verlor niemals das Bewusstsein und hatte weder Schwindelgefühl noch Paresen. Die Sprachstörung ging während der folgenden Tage zurück. Am 25/I 1917 kam Patient in die hiesige medizinische Klinik.

Status praesens vom 25/I 1917: Allgemeinzustand gut. Keine Ödeme. Temperatur 37°. Puls 74. Sensorium vollkommen normal. Die Sprache ist verschwommen; einfachere Wörter spricht er aber ganz korrekt aus. Die rechte untere Facialis ist paretisch. Übrigens keine Parese. Sensibilität normal. Reflexe normal. Romberg negativ.

Herz: Grenze nach links ca. 2 cm ausserhalb der linken Mamillarlinie, nach rechts ca. 2 cm ausserhalb des rechten Sternalrandes. Reine Töne. 2:ter Aortenton nicht deutlich akzentuiert. Extrasystolische Arrhythmie.

Blutdruck: 185 mm Hg.

Lungen und Bauchorgane: Nichts abnormes.

Augenhintergründe: Nichts abnormes.

Harn: Tagesmenge 700 cm³; spez. Gewicht 1014. Heller negativ. Almén positiv. Legal und Gerhard negativ. Das Sediment enthält vereinzelte rote Blutkörperchen, und Leukozyten und Zylinder in mässiger Menge.

30/I: Wasserversuch: Das spez. Gewicht der kurz vor dem Wassertrinken gelassenen Harnportion betrug 1012.

8 Uhr morgens 1500 cm³ Wasser nüchtern getrunken.

8,40 Uhr morgens	133 cm ³	Harn spez. Gewicht	1003
9,0 »	135 »	» »	1001
9,30 »	88 »	» »	1003
9,55 »	134 »	» »	1001
10,15 »	163 »	» »	1001

653 cm³ Harn nach 2 Stunden, 15 Min.

10,45 Uhr	140 cm ³	Harn spez. Gewicht	1002
11,15 »	57 »	» »	1004
11,45 »	53 »	» »	1005
12,45 »	262 »	» »	1004

1165 cm³ Harn nach 4 Stunden, 45 Min.

Nach 10 Stunden waren 1575 cm³ Harn abgesondert und am 31/I morgens betrug das spez. Gewicht 1017.

31/I, Lumbalpunktion und Venæsektion.

Rest-N-Bestimmung: Zu den Titrationen wurden N/100 Säure und Lauge verwendet.

100 cm ³ Blutserum enthielten	23,10 mg
100 cm ³ Cerebrospinalflüssigkeit enthielten	12,62 mg
Differenz	10,48 mg
Der Rest-N der Cerebrospinalflüssigkeit be- trägt von dem des Blutserums	54,6 %.

Der Wert des Blutserum-Rest-N ist das Resultat aus 2 Bestimmungen, jede auf 10 cm³, die bis in das dritte Dezimal gleich grosse Werte gaben; der Grenzwert der Titrationsmethodik beträgt 0,22 % der gefundenen N-Menge. Der Wert des Cerebrospinalflüssigkeit-Rest-N ist das Resultat einer Bestimmung auf 10 cm³; der Grenzwert der Titrationsmethodik beträgt 0,44 % der gefundenen N-Menge und 0,48 % von der Differenz zwischen der Rest-N-Menge in 10 cm³ Blutserum und der in 10 cm³ Cerebrospinalflüssigkeit.

Verlauf: Der Allgemeinzustand blieb gut und die Aphasie ging allmählich zurück. Die Harnmengen schwankten zwischen 520 und 1670 cm³ und waren meistens mehr als 1000 cm³. Vom 31/I ab war Almén im Harn negativ, und vom 8/II ab enthielt das Sediment weder rote Blutkörperchen, Leukozyten noch Zylinder. Das spez. Gewicht schwankte zwischen 1001 und 1018. Albumin wurde bei wiederholten Untersuchungen niemals gefunden. Der Blutdruck unterstieg nicht 180 mm Hg.

Am 28 II verliess Patient das Krankenhaus.

Fall II.

P—n, A., 38 Jahre alt, Arbeiter.

Anamnese: Als Kind Scarlatina; übrigens immer gesund. 1914 begannen Herzbeschwerden; bei Anstrengungen fühlte er Herzklopfen und Schmerzen in der Herzgegend, auch wurde er kurzatmig. Im Sommer 1915 wurde Patient von einem Arzte untersucht, der keinen Herzfehler finden konnte. Am 10/I 1916 fühlte er sich schlaff in der rechten Körperhälfte und etwas später wurde er mit rechtseitiger Lähmung und Aphasie angetroffen. Er wurde sogleich in die hiesige medicin. Klinik geführt.

Status præsens vom 10/I 1916: Bewusstsein scheinbar umnebelt; Patient ist doch nicht komatös. Bei Zuredede öffnet er die Augen und versucht auf Fragen zu antworten, kann es aber nicht. Patient kann den rechten Arm und das Bein nicht bewegen; die Bewegungen der linken Körperhälfte sind normal. Temperatur 37,6. Puls 84.

Herz: Grenze nach links in der linken Mamillarlinie, nach rechts am rechten Sternalrande. Reine Töne. Keine Arrhythmie.

Blutdruck: 235/150 mm Hg.

Lungen: Keine Dämpfung. Über beiden Lungen spärlich grob-blasige Rhonci.

Bauchorgane: Nichts abnormes.

Patellarreflexe beiderseits gesteigert.

Babinsky positiv beiderseits.

Parese der rechten unteren Facialis.

Harn: Tagesmenge nicht bestimmbar. Spez. Gewicht 1025. Albumin 1 ‰, NaCl 8,5 ‰. Das Sediment enthält vereinzelte Leukozyten; keine roten Blutkörperchen.

11/I: Lumbalpunktion und Venäsektion. Die Cerebrospinalflüssigkeit war am Anfang der Entleerung vollkommen klar und ungefärbt, später zeigte sich eine ziemlich starke Blutbeimischung. In der klaren Flüssigkeit waren Nonne-Apelt und Pandy negativ und die Zellen waren nicht vermehrt. Nur Flüssigkeit dieser Art wurde zu der folgenden Untersuchung verwendet.

Rest-N-Bestimmung: Zu den Titrationen wurden N/10 Säure und Lauge verwendet.

100 cm ³ Blutserum enthielten	25,2 mg
100 cm ³ Cerebrospinalflüssigkeit enthielten	14,7 mg
Differenz	10,5 mg
Der Rest-N der Cerebrospinalflüssigkeit be- trägt von dem des Blutserums	58,7 %.

Der Wert des Blutserum-Rest-N ist das Resultat aus 2 Bestimmungen, jede auf 10 cm³, die bis in das zweite Dezimal gleich grosse Werte gaben; der Grenzwert der Titrationsmethodik beträgt 2,2 % der gefundenen N-Menge. Der Wert des Rest-N in der Cerebrospinalflüssigkeit ist das Resultat einer Bestimmung auf 10 cm³; der Grenzwert der Titrationsmethodik beträgt 3,8 % der gefundenen N-Menge und 5,3 % von der Differenz zwischen der Rest-N-Menge in 10 cm³ Blutserum und der in 10 cm³ Cerebrospinalflüssigkeit.

Verlauf: Während der nächstfolgenden Wochen nahm die Benommenheit ab und Patient versuchte auf Fragen zu antworten; die Sprache blieb aber unbegreiflich. Die Lähmungen waren unverändert. Die Harnmengen waren erst in Februar messbar, sie betrugen bis Anfang März 1000—1750 cm³, waren später meistens etwas weniger als 1000 cm³. Das spez. Gewicht schwankte im Januar zwischen 1023 und 1030, später zwischen 1016 und 1030, nur einmal wurde ein niedrigerer Wert, 1012, beobachtet. Das Albumin wechselte anfangs zwischen Spuren und 0,6 ‰; von 16/I—17/III war der Harn albuminfrei. Später wechselten Spuren von Albumin mit Albuminfreiheit. Die NaCl-Konzentration des Harns schwankte zwischen 1 und 11 ‰. Mit Ausnahme der ersten Untersuchung war kein pathologisches Sediment zu finden. Der Blutdruck betrug anfangs über 200 mm Hg, war bei einer Messung Anfang Februar 155 mm, stieg aber sogleich und betrug bei allen späteren Untersuchungen 180—190 mm.

17/III: Wasserversuch: Das spez. Gewicht der unmittelbar vor dem Wassertrinken gelassenen Harnportion betrug 1020.

7 Uhr morgens 1000 cm³ Wasser nüchtern getrunken.

8 Uhr morgens	140 cm ³	Harn	spez. Gewicht	1018
10 »	162 »	»	»	1012
2 »	97 »	»	»	1024
4 »	71 »	»	»	1028
7 »	65 »	»	»	1028

535 cm³ Harn nach 12 Stunden

3/V: Lumbalpunktion und Venäsektion.

Rest-N-Bestimmung: Zu den Titrationen wurden N/10 Säure und Lauge verwendet.

100 cm³ Blutserum enthielten 30,8 mg

100 cm³ Cerebrospinalflüssigkeit enthielten 20,3 mg

Differenz 10,5 mg

Der Rest-N der Cerebrospinalflüssigkeit beträgt von dem des Blutserums 65,9 %.

Der Wert des Blutserum-Rest-N ist das Resultat aus 2 Bestimmungen, jede auf 10 cm³, die bis in das zweite Dezimal gleich grosse Werte gaben; der Grenzwert der Titrationsmethodik beträgt 1,6 % der gefundenen N-Menge. Der Wert des Rest-N in der Cerebrospinalflüssigkeit ist das Resultat einer Bestimmung auf 10 cm³; der Grenzwert der Titrationsmethodik beträgt 2,7 % der gefundenen N-Menge und 5,3 % von der Differenz zwischen der Rest-N-Menge in 10 cm³ Blutserum und der in 10 cm³ Cerebrospinalflüssigkeit.

Am 5/V verliess Patient das Krankenhaus; er konnte mit Stütze gehen. Die Sprache war sehr undeutlich. Der Harn war bei der letzten Untersuchung am 3/V albuminfrei.

Fall III.

H—n, O., 48 Jahre alt, Künstler.

Klinische Diagnose:

Anamnese: Vor 20 Jahren hatte Patient Schmerzen in den Gliedern und Fieber; die Glieder waren aber nicht geschwollen. Patient war 2 Monate bettlägrig. Fühlte sich später vollkommen gesund bis vor 10 Jahren; er wurde dann eines Tages mitten in vollkommener Gesundheit plötzlich lahm in der ganzen rechten Körperhälfte. Am folgenden Tage war die Lähmung wieder ganz zurückgegangen. Später war er wieder gesund, nur hatte er ab und zu gelinde Kopfschmerzen. Im Winter 1913—14 bekam Patient einen Lungenkatarrh und seitdem wurde er allmählich sehr matt. Auch kam Kurzatmigkeit dazu und seit Sommer 1914 hat Patient nicht wie vorher arbeiten können. Am 22/X 1914 kam Patient in die hiesige mediz. Klinik.

Status praesens vom 22/X 1914: Allgemeinzustand gut. Mässige Cyanose im Gesicht. Dyspnoe bei Bewegungen. Keine Ödeme. Hustet. Kein Auswurf. Temperatur 37,1.

Herz: Grenze nach links 2 cm ausserhalb der linken Mamillarlinie; keine Vergrösserung nach rechts. Ictus im IvI, hebend. 2:ter Aortenton akzentuiert. Keine Arrhythmie.

Lungen: Keine Dämpfung. Perkussionsschall hypersonor. Atemgeräusch normal. Keine Nebengeräusche.

Bauch: Etwas aufgetrieben, weich, nicht druckempfindlich.

Leber: deren unterer Rand 6 cm unterhalb des Rippenbogens in der Mamillarlinie; die Oberfläche ist eben und weich.

Milz: Nicht vergrössert.

Blutdruck: 215/160 mm Hg. Wassermann im Blute negativ.

Augenhintergründe: Normal.

Harn: Tagesmenge 1200 cm³. Spez. Gewicht 1023. Enthält Spuren von Albumin. Das Sediment enthält Leukozyten und Zylinder in spärlicher Menge. Keine roten Blutkörperchen.

27/XI: Lumbalpunktion und Venäsektion.

Rest-N-Bestimmung: Zu den Titrationen wurden N/10 Säure und Lauge verwendet.

100 cm ³ Blutserum enthielten	33,6 mg
100 cm ³ Cerebrospinalflüssigkeit enthielten	21,7 mg
Differenz	11,9 mg
Der Rest-N der Cerebrospinalflüssigkeit beträgt von dem des Blutserums	64,5 %.

Der Wert des Blutserum-Rest-N ist das Resultat aus 2 Bestimmungen, jede auf 10 cm³, die bis in das zweite Dezimal gleich grosse Werte gaben; der Grenzwert der Titrationsmethodik beträgt 1,6 % der gefundenen N-Menge. Der Wert des Rest-N in der Cerebrospinalflüssigkeit ist das Resultat einer Bestimmung auf 10 cm³; der Grenzwert der Titrationsmethodik beträgt 2,5 % der gefundenen N-Menge und 4,7 % von der Differenz zwischen der Rest-N-Menge in 10 cm³ Blutserum und der in 10 cm³ Cerebrospinalflüssigkeit.

Verlauf: Der Zustand besserte sich allmählich und nach 2 Wochen fühlte Patient sich vollkommen gesund und hatte weder Dyspnoe noch Cyanose beim Umhergehen. Ödeme traten nicht auf. Keine Kopfschmerzen. Die Harnmengen schwankten zwischen 500 cm³ und 3300 cm³, waren meistens 1500 cm³ oder mehr, mit einem spez. Gewicht von 1009 bis 1027. Spuren von Albumin waren während des ganzen Krankenhausaufenthaltes im Harn vorhanden und das Sediment, das immer spärlich war, enthielt Leukozyten und vereinzelte hyaline Zylinder, niemals aber rote Blutkörperchen. Der Blutdruck war bei wiederholten Messungen niemals tiefer als 200/145 mm Hg.

Am 21 XI verliess Patient subjektiv gesund das Krankenhaus.

Später fühlte sich Patient anfangs vollkommen gesund. Am 29/XI nach einem Bade wurde er plötzlich stark dyspnoisch und fühlte Herzklopfen. Kam unmittelbar in die hiesige medizin. Klinik.

Status praesens vom 29/XI 1914: Cyanotisch im Gesicht und stark dyspnoisch auch bei Bettlage. Keine Ödeme. Temperatur 39,6°. Puls 120.

Herz: Grenze wie vorher. Reine Töne. 2:ter Aortenton akzentuiert. Keine Arrhythmie.

Lungen: Nichts abnormes.

Bauchorgane: Nichts abnormes.

Blutdruck: 205/120 mm Hg.

Harn: Tagesmenge 2500 cm³. Spez. Gewicht 1016. Enthält Spuren von Albumin. Im Sedimente spärlich Leukozyten und Zylinder. Keine roten Blutkörperchen.

Verlauf: Das Fieber nahm ab und vom 4/XII an war Patient afebril. Neue Symptome von Seiten der Lungen oder anderer Organe traten nicht auf. Gleichzeitig mit dem Nachlassen des Fiebers sank auch die Pulsfrequenz, die Dyspnoe ging zurück und die Cyanose schwand. Die Harnmengen schwankten zwischen 1000 cm³ und 2500 cm³ mit einem spezifischen Gewichte von 1011—1024. Der Harn enthielt Spuren von Albumin und das Sediment war spärlich und qualitativ unverändert.

5/XII: Lumbalpunktion und Venäsektion (Temperatur afebril).

Rest-N-Bestimmung: Zu den Titrationen wurden N/10 Säure und Lauge verwendet.

100 cm ³ Blutserum enthielten	32,9 mg
100 cm ³ Cerebrospinalflüssigkeit enthielten	20,3 mg
Differenz	12,6 mg
Der Rest-N der Cerebrospinalflüssigkeit beträgt von dem des Blutserums	61,7 %.

Der Wert des Blutserum-Rest-N ist das Resultat aus 2 Bestimmungen, jede auf 10 cm³, die bis in das zweite Dezimal gleich grosse Werte gaben; der Grenzwert der Titrationsmethodik beträgt 1,7 % der gefundenen N-Menge. Der Wert des Rest-N in der Cerebrospinalflüssigkeit ist das Resultat einer Bestimmung auf 10 cm³; der Grenzwert der Titrationsmethodik beträgt 2,7 % der gefundenen N-Menge und 4,4 % von der Differenz zwischen der Rest-N-Menge in 10 cm³ Blutserum und der in 10 cm³ Cerebrospinalflüssigkeit.

Am 8/XII verliess Patient das Krankenhaus subjektiv gesund.

Er fühlte sich später gesund, nur wurde er bei Anstrengungen leicht kurzatmig. Anfang Januar 1915 fühlte er eines Tages »krampfartige Empfindungen« in der Herzgegend; sie dauerten einige Minuten, aber nachdem war Patient mehr kurzatmig als vorher. Am 7/I 1915 kam Patient wieder in die hiesige medizin. Klinik.

Status praesens vom 7/I 1915: Mässige Dyspnoe, beim Sprechen mehr hervortretend. Cyanose im Gesicht. Etwas somnolent, doch vollkommen bewusst. Keine Ödeme. Temperatur 37,6°.

Herz: Grenze wie vorher. Reine Töne. 2:ter Aortenton akzentuiert. Arrhythmie.

Blutdruck: 235/145 mm Hg.

Lungen: Keine Dämpfung; über der rechten Lungenbase vereinzelte grobblasige Rhonci. Keine Rasselgeräusche.

Bauch: Aufgetrieben, ziemlich weich, nicht druckempfindlich.

Leber: Deren unterer Rand liegt 6 cm unterhalb des Rippenbogens in der Mamillarlinie; die Oberfläche eben, weich.

Milz: nicht vergrößert.

Harn: Tagesmenge 500 cm³. Spez. Gewicht 1019. Albumin 0,25 ‰. Das Sediment enthält Leukozyten und vereinzelte Zylinder; keine roten Blutkörperchen.

Verlauf: Die Somnolenz nahm zu und am 9/I war Patient auffallend apathisch; er antwortete doch auf Zureden und war vollkommen bewusst. Temperatur 37,9°.

Lumbalpunktion und Venäsektion.

Rest-N-Bestimmung: Zu den Titrationen wurden N/10 Säure und Lauge verwendet.

100 cm ³ Blutserum enthielten	36,4 mg
100 cm ³ Cerebrospinalflüssigkeit enthielten	20,3 mg
Differenz	16,1 mg
Der Rest-N der Cerebrospinalflüssigkeit beträgt von dem des Blutserums	55,7 %.

Der Wert des Blutserum-Rest-N ist das Resultat aus 2 Bestimmungen, jede auf 10 cm³, die bis in das zweite Dezimal gleich grosse Werte gaben; der Grenzwert der Titrationsmethodik beträgt 1,5 % der gefundenen N-Menge. Der Wert des Rest-N in der Cerebrospinalflüssigkeit ist das Resultat einer Bestimmung auf 10 cm³; der Grenzwert der Titrationsmethodik beträgt 2,7 % der gefundenen N-Menge und 3,4 % von der Differenz zwischen der Rest-N-Menge in 10 cm³ Blutserum und der in 10 cm³ Cerebrospinalflüssigkeit.

10/I: Komatös. Atmung tief. Trachealrassel. Über der Rückseite der rechten Lunge zahlreiche Rhonci und Rasselgeräusche. Keine Dämpfung. Temperatur abends 39°. Unter zunehmender Herzschwäche starb Patient am 11/I 2 Uhr vormittags.

Die Sektion ergab: (Nephritis interstitialis chronica secundaria). Hypertrophia et dilatatio cordis. Degeneratio adiposa myocardii. Artherosclerosis universalis gravis. Trombosis arteriae pulmonalis sinistrae. Bronchitis mucopurulenta. Oedema cerebri. Encephalomalacia lobi occipitalis dextri. Stasis lienis, renum, hepatis.

Fall IV.

H—g, A. T., 56 Jahre alt, Arbeiter.

Anamnese: Immer gesund bis vor 2 Jahren. Wurde dann kurzatmig beim Arbeiten und allmählich wurde der Bauch aufgetrieben. Von einem Arzte wurde Herzfehler und Leberschwellung gefunden; nach Einnahme von Digitalis(?) besserte sich der Zustand und Patient konnte wieder ohne Beschwerden arbeiten. Im Sommer 1915 begannen Schmerzen in der Herzgegend bei der Arbeit und nach kurzer Zeit kamen Herzklopfen und Kurzatmigkeit dazu. Auch schwellen die Beine. Anfang Oktober 1915 wurden die Symptome so lästig, dass Patient mit seiner Arbeit aufhören musste. Besuchte Anfang Dezember die hiesige medizin. Poliklinik; da fand man Spu-

ren von Albumin im Harn und der Blutdruck betrug am 16. XII 220/160 mm Hg. Am 29. XII 1915 kam Patient in die hiesige medizin. Klinik.

Status praesens vom 29. XII 1915: Allgemeinzustand ziemlich gut. Keine Ödeme. In liegender Stellung keine Cyanose oder Dyspnoe. Temperatur 38°.

Herz: Grenze nach links in der linken Mamillarlinie; keine Vergrösserung nach rechts. Langes systolisches Blasengeräusch, über das ganze Herz hörbar, am stärksten über der Herzspitze. Herzaktion arhythmisch. 2ter Ton über der Herzbase nicht deutlich akzentuiert.

Lungen: Hypersonorer Perkussionsschall über beide Lungen; keine Dämpfung. Über beide Lungenbasen vereinzelte feuchte Rasselgeräusche und Rhonci. Hydrothorax nicht nachweisbar.

Bauch: etwas aufgetrieben, weich, nicht druckempfindlich. Ascites nicht nachweisbar.

Leber und Milz: nicht vergrössert.

Augenhintergründe: nichts abnormes.

Blutdruck: 220/120 mm Hg.

Harn: Tagesmenge 600 cm³; Albumin 0,5‰. NaCl 11‰. Das Sediment enthält vereinzelte Leukozyten und Zylinder, aber keine roten Blutkörperchen.

30. XII: Lumbalpunktion und Venaesektion.

Rest-N-Bestimmung. Zu den Titrationen wurden N/10 Säure und Lauge verwendet.

100 cm³ Blutserum enthielten 39,9 mg

100 cm³ Cerebrospinalflüssigkeit enthielten 23,2

Differenz 16,7

Der Rest-N der Cerebrospinalflüssigkeit be-

trägt von dem des Blutserums 58,1 %

Der Wert des Blutserum-Rest-N ist das Resultat aus 2 Bestimmungen, jede auf 10 cm³, die bis in das zweite Dezimal gleich grosse Werte gaben; der Grenzwert der Titrationsmethodik beträgt 1,4 % der gefundenen N-Menge. Der Wert des Rest-N in der Cerebrospinalflüssigkeit ist das Mittel aus 2 Bestimmungen, jede auf 10 cm³, von denen die eine 2,31 mg gab, die andere 2,33 mg; der Grenzwert der Titrationsmethodik beträgt 2,4 % vom Mittel aus beiden und 3,3 % von der Differenz zwischen der Rest-N-Menge in 10 cm³ Blutserum und der in 10 cm³ Cerebrospinalflüssigkeit.

31. XII: Wasserversuch; das spez. Gewicht der vor der Wasserprobe gelassenen Harnportion beträgt 1028.

7 Uhr morgens 1000 cm³ Wasser nüchtern getrunken.

8 Uhr morgens	15 cm ³ Harn	} spez. Gewicht 1025
9	6	
10	32	
11	20	
12	21	} 1024

94 cm³ nach 4 Stunden.

Nach 10 Stunden waren 200 cm^3 Harn abgesondert und das spez. Gewicht hatte den Wert von 1033 erreicht.

Verlauf: Der Zustand blieb im grossen ganzen unverändert. Ödeme traten nicht auf. Besonders nachts war die Atemnot lästig und Patient schlief wenig. Die Harnmengen wechselten zwischen 750 und 2000 cm^3 und überstiegen meistens 1200 cm^3 . Das spez. Gewicht war fast immer mehr als 1020, zuweilen mehr als 1030; das höchste beobachtete betrug 1033. Die höchste NaCl-Konzentration des Harnes betrug (nach Darreichung von 10 g NaCl) 14.80 ‰ . Das Sediment nahm an Menge ab, und Ende Januar 1916 war kein Sediment zu finden. Die Albuminmenge nahm ab, war mit Ausnahme der ersten Untersuchung nur spurenweise vorhanden; vom 28/I ab war der Harn albuminfrei. Der Blutdruck unterstieg niemals 180 mm Hg , war gewöhnlich $195\text{--}200\text{ mm}$.

Am 12/II 1916 verliess Patient das Krankenhaus.

Fall V.

E—1, O., 58 Jahre alt. Arbeiter.

Anamnese: Gesund bis vor 2 Jahren; wurde dann kurzatmig und fühlte Herzklopfen bei der Arbeit. Von einem Arzte wurde Herzfehler diagnostiziert. Die Beschwerden nahmen zu und im Herbst 1915 konnte Patient deshalb nicht länger arbeiten. Besuchte Mitte Oktober die hiesige medizin. Poliklinik; dort wurde der Blutdruck gemessen, er betrug 225 mm Hg . Der Harn war albuminfrei. Am 18. X 1915 kam Patient wegen der Kurzatmigkeit in die hiesige medizin. Klinik.

Status praesens vom 18. X 1915: Allgemeinzustand mitgenommen. Cyanose im Gesicht. Dyspnoisch. Mässige Ödeme in den Unterschenkeln. Temperatur 37 . Körpergewicht $74,5\text{ Kilo}$.

Herz: Grenze nach links in der linken Mamillarlinie, nach rechts 4 cm ausserhalb des rechten Sternalrandes. Reine Töne. Arrhythmie.

Blutdruck: $205/125\text{ mm Hg}$.

Lungen: Emphysem; über beide Lungenbasen vereinzelte Rhonci. Kein Pleuraerguss.

Bauch: aufgetrieben; Ascites nicht nachweisbar.

Leber und Milz: nicht vergrössert.

Augenhintergründe: nichts abnormes.

Harn: Tagesmenge 800 cm^3 ; spez. Gewicht 1024. Albumin $0,25\text{ ‰}$. NaCl 8 ‰ . Das Sediment enthält Leukozyten und Zylinder, aber keine roten Blutkörperchen.

22. X: Lumbalpunktion und Venaesektion.

Rest-N-Bestimmung: Zu den Titrationen wurden N 10 Säure und Lauge verwendet.

100 cm^3 Blutserum enthielten	44,9 mg
100 cm^3 Cerebrospinalflüssigkeit enthielten	25,2
Differenz	19,7
Der Rest-N der Cerebrospinalflüssigkeit be- trägt von dem des Blutserums	56,1 ‰

Der Wert des Blutserum-Rest-N ist das Mittel aus 2 Bestimmungen, jede auf 10 cm³ von denen die eine 4,48 mg gab, die andere 4,50 mg; der Grenzwert der Titrationsmethodik beträgt 1,2 % vom Mittel aus beiden. Der Wert des Rest-N in der Cerebrospinalflüssigkeit ist das Resultat einer Bestimmung auf 10 cm³; der Grenzwert der Titrationsmethodik beträgt 2,2 % der gefundenen N-Menge und 2,8 % von der Differenz zwischen der Rest-N-Menge in 10 cm³ Blutserum und der in 10 cm³ Cerebrospinalflüssigkeit.

Verlauf: Die Dyspnoe und die Cyanose waren anfangs unverändert, aber die Ödeme schwanden allmählich; gleichzeitig stieg die Harnmenge von ca. 800 cm³ während der ersten Tage auf 2200 am 28/X und hielt sich später mit vereinzelt Ausnahmen über 1000 cm³; gewöhnlich betrug sie 1200—1500 cm³. Das spez. Gewicht schwankte zwischen 1014 und 1024, war meistens 1020. Albumin war nur spurenweise vorhanden und von 23/XI ab war der Harn albuminfrei. Die NaCl-Konzentration schwankte zwischen 8 und 14 %. Das Sediment enthielt Leukozyten und Zylinder aber keine roten Blutkörperchen. Der Blutdruck betrug einmal 190 mm Hg, war übrigens 200 mm oder darüber.

3/XI: Wasserversuch; 6 Uhr morgens 1000 cm³ Wasser nüchtern getrunken.

7	Uhr morgens	95 cm ³	Harn spez. Gewicht	1010
7,30		180		1004
8		125		1005
8,30		36		1014
9		36		1009
9,30		95		1006
10,30		250		1004

817 cm³ Harn nach 4¹/₂ Stunden.

Nach 12 Stunden waren 1224 cm³ Harn abgesondert und das spez. Gewicht hatte den Wert von 1023 erreicht.

Im November besserte sich der Zustand, die Dyspnoe und die Cyanose nahmen ab und Patient fühlte sich beschwerdefrei als er am 15/XII das Krankenhaus verliess.

Am 3/I 1916 kam Patient wieder in die medizin. Klinik wegen Ödeme und Atemnot, die seit Ende Dez. 1915 bestanden hatten.

Status praesens vom 3/I 1916: Starke Dyspnoe und Cyanose. Mässige Ödeme in den Unterschenkeln. Temperatur 37,8°. Puls 64.

Herz: Grenze nach links 2 cm ausserhalb der linken Mamillarlinie; Grenze nach rechts wie vorher. Reine Töne. Arrhythmie.

Lungen und Bauchorgane wie beim vorigen Status; Höhlenwassersucht nicht nachweisbar.

Blutdruck: 220/130 mm Hg.

Augenhintergründe: nichts abnormes.

Harn: Tagesmenge 500 cm³ spez. Gewicht 1030. Albumin 1⁰⁰⁰. Sediment spärlich, enthält Leukozyten, Zylinder und spärliche rote Blutkörperchen.

Verlauf: Der Zustand blieb im Januar unverändert. Die Harn-

mengen waren meistens weniger als 1000 cm³ mit einem spez. Gewicht von 1025—1026. Das Sediment enthielt Leukozyten und Zylinder aber nach 11/I keine roten Blutkörperchen. Der Blutdruck unterstieg niemals 200 mm Hg.

29/I: Rest-N im Blutserum: 43,0 mg in 100 cm³.

Im Februar nahm die Herzinkompensation zu und das Bewusstsein wurde allmählich umnebelt. Am 15/II kam Temperatursteigerung hinzu (39°) und am 20/II starb Patient. Die Sektion ergab: Glomerulonephritis chronica. Pericarditis adhaesiva levis. Hypertrophia cordis. Cardioarteriosclerosis levis. Pleuritis fibrino-purulenta dextra. Pneumonia crouposa inferior dextra. Hyperplasia lienis. Stasis hepatis. Stasis renum.

Fall VI.

G—g, A., 50 Jahre alt, Arbeiter.

Anamnese: Während der letzten 20 Jahren ist Patient bei Anstrengungen oft kurzatmig gewesen und hat Herzklopfen gefühlt. Seit 3 Jahren haben diese Symptome an Stärke zugenommen. Von einem Arzte wurde Albumin im Harn gefunden und Patient hütete einige Wochen das Bett. Wurde danach besser und konnte während der folgenden 2 Jahre fast ohne Beschwerden wie vorher arbeiten. Frühling 1915 kamen die Kurzatmigkeit und das Herzklopfen bei Anstrengungen wieder und Patient hatte ab und zu gelinde Kopfschmerzen. Er ist nie geschwollen gewesen. Am 30/V 1916 kam Patient wegen der genannten Symptome in die hiesige medizin. Klinik.

Status praesens vom 30/V 1916: Starke Cyanose im Gesicht. Starke Dyspnoe. Keine Ödeme. Temperatur 36,8. Puls 92.

Herz: Grenze nach links in der linken Mamillarlinie, nach rechts am rechten Sternalrande. Reine Töne. 2ter Aortenton akzentuiert. Keine Arrhythmie.

Lungen: Hypersonorer Perkussionschall; keine Dämpfung. Über beide Lungen zahlreiche feuchte Rasselgeräusche.

Bauchorgane: ohne Anmerkung.

Blutdruck: 275/180 mm Hg.

Augenhintergründe: nichts abnormes.

Harn: Tagesmenge 1800 cm³. Heller positiv. Das Sediment enthält Leukozyten und Zylinder in spärlicher Menge und vereinzelte rote Blutkörperchen.

31/V: Lumbalpunktion und Venaesektion.

Rest-N-Bestimmung. Zu den Titrationen wurden N/10 Säure und Lauge verwendet.

100 cm ³ Blutserum enthielten	46,9 mg
100 cm ³ Cerebrospinalflüssigkeit enthielten	23,8 "
Differenz	23,1 "
Der Rest-N der Cerebrospinalflüssigkeit beträgt von dem des Blutserums	50,7 %

Der Wert des Blutserum-Rest-N ist das Resultat aus 2 Bestimmungen, jede auf 10 cm³, die bis in das zweite Dezimal gleich grosse Werte gaben; der Grenzwert der Titrationsmethodik beträgt 1,1 % der

gefundenen N-Menge. Der Wert des Rest-N in der Cerebrospinalflüssigkeit ist das Resultat aus 2 Bestimmungen, jede auf 10 cm³, die bis in das zweite Dezimal gleich grosse Werte gaben: der Grenzwert der Titrationsmethodik beträgt 2,3 % der gefundenen N-Menge und 2,1 % von der Differenz zwischen der Rest-N-Menge in 10 cm³ Blutserum und der in 10 cm³ Cerebrospinalflüssigkeit.

1/VI Wasserversuch. Das spez. Gewicht der unmittelbar vor dem Wassertrinken gelassenen Harnportion betrug 1022.

7 Uhr morgens	1000 cm ³	Wasser nüchtern	getrunken.
8	50	Harn spez. Gewicht	1022
9	37	»	» 1020
11	37	»	» 1020

124 cm³ Harn nach 4 Stunden.

Nach 12 Stunden waren 472 cm³ Harn abgesondert und das spez. Gewicht hatte den Wert von 1022 erreicht.

2/VI: Patient bekam 7 Uhr morgens 10 g NaCl per os. Die NaCl-Konzentration des Harns schwankte in den folgenden 11 Stunden zwischen 6,20 und 8,26 ‰ und das spez. Gewicht zwischen 1021 und 1025.

Verlauf: Die Dyspnoe und Cyanose nahmen nach einiger Zeit ab. Ödeme traten nicht auf. Die Harnmengen schwankten zwischen 1000 und 2500 cm³, waren meistens 1200—1500 cm³ nur einmal wurde 500 cm³ beobachtet. Das spez. Gewicht schwankte zwischen 1013 und 1025, war meistens 1019—1020. Die Albuminmenge betrug 2—3 ‰. Das Sediment war spärlich und enthielt immer Leukozyten und Zylinder und vereinzelte rote Blutkörperchen. Der Blutdruck unterstieg nicht 225 mm Hg, war meistens 260—270 mm.

9/VI: Wasserversuch. Das spez. Gewicht der kurz vor dem Wassertrinken gelassenen Harnportion betrug 1017.

7 Uhr morgens	1000 cm ³	Wasser nüchtern	getrunken.
8	73	Harn spez. Gewicht	1018
9	99	»	» 1017
10	57	»	» 1016
12	130	»	» 1016

359 cm³ Harn nach 5 Stunden.

Nach 11 Stunden waren 643 cm³ Harn abgesondert und das spez. Gewicht hatte den Wert von 1019 erreicht; das niedrigste spez. Gewicht betrug 1016.

Von Mitte Juni ab nahm die Herzinkompensation wieder zu und am 4 VII 1916 starb Patient.

Die Sektion ergab: (Nephritis chronica cum induratione et exacerbatione haemorrhagica). Hypertrophia cordis. Bronchopneumoniae bilaterales. Stasis organorum.

Folgenden Fall habe ich als ein Beispiel der sogenannten malignen Nierensklerose aufgeführt. Das starke Hervortreten der Herz- und Gefäß-

symptome und der Harnbefund machen es höchst wahrscheinlich, dass es sich beim ersten Krankenhausaufenthalte um eine einfache Nierensklerose gehandelt hat. Die kurze Dauer der Krankheit und das Fehlen der meisten Symptome, die man bei chronischer Glomerulonephritis gewöhnlich findet, scheinen die klinische Diagnose: maligne Nierensklerose zur Genüge zu motivieren. Da aber die Diagnose einer solchen ohne mikroskopische Untersuchung der Nieren mit Sicherheit nicht zu stellen ist, und eine solche nicht vorgenommen wurde, muss die wenn auch nicht grosse Möglichkeit einer Verwechslung mit chronischer Glomerulonephritis offen gehalten werden.

Fall VII.

J—n, E., 49 Jahre alt, Köchin.

Klinische Diagnose:

Anamnese: Immer gesund bis vor einigen Jahren; sie wurde dann matt und müde und die Beine waren abends geschwollen. Etwas später fühlte sie ab und zu Herzklopfen, war aber niemals kurzatmig. Kopfschmerzen hatte sie nicht. Am 11/VIII 1912 wurde sie plötzlich schwach in der linken Körperhälfte und konnte nicht stehen. Sie verlor nicht das Bewusstsein, erbrach aber kurz danach. Sie kam in die hiesige medizin. Klinik am 12/VIII 1912.

Status praesens vom 12/VIII 1912: Mitgenommen. Sensorium klar. Erbricht nach Nahrungsaufnahme. Temperatur 37,4. Klagt über Kopfschmerzen.

Herz: Grenze nach links ausserhalb der linken Mamillarlinie, nach rechts am rechten Sternalrande. Systolisches Blasengeräusch, am stärksten hörbar über Pulmonalis.

Blutdruck: 220 mm Hg.

Lungen: nichts abnormes.

Bauchorgane: nichts abnormes.

Linkseitige Hemiparese; Babinski positiv an der linken Seite.

Harn: Tagesmenge 1150 cm³. Spez. Gewicht 1014. Albumin 0,25 ‰. Das Sediment enthält Zylinder aber keine roten Blutkörperchen.

Verlauf: Die Nervensymptome gingen schnell zurück und nach 2 Monaten konnte Patient wieder umhergehen. Die Harnmengen schwankten zwischen 350 und 1500 cm³. Bei wiederholten Untersuchungen war der Harn albuminfrei. Der Blutdruck sank auf 175 mm Hg und hielt sich später auf diesem Werte. Am 14/XI 1912 verliess Patient das Krankenhaus.

Zu Hause war Patient zeitweise bettlägrig. Sie war immer von Kopfschmerzen belästigt. Anfang April 1914 wurde sie wieder schwach im linken Arme und Beine und am 14 IV kam Patient in die hiesige medizin. Klinik.

Status praesens vom 14/IV 1914: Somnolent aber vollkommen bewusst. Keine Ödeme; keine Cyanose; keine Dyspnoe. Klagt über Kopfschmerzen. Temperatur 36,9.

Herz: Grenze nach links 2 cm ausserhalb der linken Mamillar-

linie, nach rechts 2 cm ausserhalb des rechten Sternalrandes. Reine Töne. 2:ter Ton über der Herzbase akzentuiert. Arrhythmie.

Blutdruck: 280/180 mm Hg.

Lungen: nichts abnormes.

Bauchorgane: nichts abnormes.

Linkseitige Hemiparese. Babinski positiv an der linken Seite.

Harn: Tagesmenge nicht messbar, da der Harn grösstenteils ins Bett geht. Spez. Gewicht 1006. Albumin 1%. Das Sediment ist spärlich und enthält vereinzelte rote Blutkörperchen, Leukozyten und Zylinder.

15 IV: Lumbalpunktion und Venaesektion.

Rest-N-Bestimmung: Zu den Titrationen wurden N/10 Säure und Lauge verwendet.

100 cm³ Blutserum enthielten 190,5 mg

100 cm³ Cerebrospinalflüssigkeit enthielten . 163,8 »

Differenz 26,7 »

Der Rest-N der Cerebrospinalflüssigkeit be-

trägt von dem des Blutserums 85,9%

Der Wert des Blutserum-Rest-N ist das Mittel aus 2 Bestimmungen, jede auf 10 cm³, von denen die eine 19,04 mg gab, die andere 19,06 mg; der Grenzwert der Titrationsmethodik beträgt vom Mittel aus beiden 0,29%. Der Wert des Rest-N in der Cerebrospinalflüssigkeit ist das Resultat aus 2 Bestimmungen, jede auf 10 cm³ die bis in das zweite Dezimal gleich grosse Werte gaben; der Grenzwert der Titrationsmethodik beträgt 0,34% der gefundenen N-Menge und 2,0% der Differenz zwischen der Rest-N-Menge in 10 cm³ Blutserum und der in 10 cm³ Cerebrospinalflüssigkeit.

Verlauf: Der Zustand wurde schnell schlechter; sie wurde nach einigen Tagen benommen und fiel etwas später in Koma mit schnarchendem Atmen. Die Harnmengen waren nicht messbar, wahrscheinlich waren sie aber nicht über 1000 cm³. Das Sediment war unverändert.

21/IV: Lumbalpunktion und Venaesektion.

Rest-N-Bestimmung: Zu den Titrationen wurden N/10 Säure und Lauge verwendet.

100 cm³ Blutserum enthielten 212,8 mg

100 cm³ Cerebrospinalflüssigkeit enthielten . 187,6 »

Differenz 25,2 »

Der Rest-N der Cerebrospinalflüssigkeit be-

trägt von dem des Blutserums 88,1%

Der Wert des Blutserum-Rest-N ist das Resultat aus 2 Bestimmungen, jede auf 10 cm³, die bis in das zweite Dezimal gleich grosse Werte gaben; der Grenzwert der Titrationsmethodik beträgt 0,26% der gefundenen N-Menge. Der Wert des Rest-N in der Cerebrospinalflüssigkeit ist das Resultat einer Bestimmung auf 10 cm³; der Grenzwert der Titrationsmethodik beträgt 0,29% der gefundenen N-

Menge und 2,2 % von der Differenz zwischen der Rest-N-Menge in 10 cm³ Blutserum und der in 10 cm³ Cerebrospinalflüssigkeit.

Am 23/IV starb Patient.

Die Sektion ergab: (Nephritis chronica interstitialis); Atherosclerosis universalis; Hypertrophia cordis; Ecchymoses subpericardiales, pelv. renum et vesicae urinar.; Cystides ovarii dext.; Erosiones haemorrhag. ventriculi.

Die Fälle sind in folgender Tabelle zusammengeführt.

	Rest-N in 100 cm ³ Blutserum	Rest-N in 100 cm ³ Cerebro- spinalflüssig- keit	Differenz	Der Rest-N der Cerebro- spinalflüssig- keit beträgt von dem des Blut- serums
Fall I	23,10 mg	12,62 mg	10,48 mg	54,6 %
" II (Best. 1) . . .	25,2 "	14,7 "	10,5 "	58,7 %
" " (Best. 2) . . .	30,8 "	20,3 "	10,5 "	65,9 %
III (Best. 2) . . .	32,9 "	20,3 "	12,6 "	61,7 %
" " (Best. 1) . . .	33,6 "	21,7 "	11,9 "	64,5 %
" " (Best. 3) . . .	36,4 "	20,3 "	16,1 "	55,7 %
IV	39,9 "	23,2 "	16,7 "	58,1 %
V	44,9 "	25,2 "	19,7 "	56,1 %
VI	46,9 "	23,8 "	23,1 "	50,7 %
VII (Best. 1) . . .	190,5 "	163,8 "	26,7 "	85,9 %
" " (Best. 2) . . .	212,8 "	187,6 "	25,2 "	88,1 %

In den obenstehenden Fällen von Nierensklerose schwankten die Rest-N-Werte der Blutsera zwischen 23,10 mg und 212,8 mg in 100 cm³. Die Rest-N-Mengen der Cerebrospinalflüssigkeiten waren auch hier durchgehend kleiner und unterstiegen die der entsprechenden Blutsera mit 10,48 mg bis 26,7 mg per 100 cm³.

In allen Fällen sind die Werte des Blutserum-Rest-N Resultate aus Doppelbestimmungen auf 10 cm³, und die Differenzen zwischen den beiden Bestimmungen waren immer kleiner als der Grenzwert der Titrationsmethodik; dieser betrug 0,22 %—2,2 % der gefundenen Rest-N-Mengen und 0,48 %—5,3 % von der Differenz zwischen den Rest-N-Mengen in 10 cm³ Blutserum und denen in 10 cm³ Cerebrospinalflüssigkeit.

Die Werte des Rest-N in der Cerebrospinalflüssigkeit sind 3-mal Resultate aus Doppelbestimmungen auf 10 cm³; in diesen waren die Differenzen zwischen den beiden Bestimmungen

kleiner als der Grenzwert der Titrationsmethodik und dieser betrug 0,23 %—2,4 % der gefundenen Rest-N-Mengen. In den übrigen Fällen wurde nur eine Bestimmung auf 10 cm³ ausgeführt, und der Grenzwert der Titrationsmethodik betrug 0,29 %—3,8 % der gefundenen Rest-N-Mengen.

In den 6 ersten Fällen, die normale Werte des Rest-N bzw. geringfügige Erhöhungen desselben zeigten, bewegten sich die prozentischen Werte des Cerebrospinalflüssigkeit-Rest-N vom Blutserum-Rest-N grösstenteils innerhalb der bei Nierengesunden gefundenen Grenzen; nur ist der höchste prozentische Wert, 65,9 %, ein wenig grösser als der obere Grenzwert bei Nierengesunden, 64,3 %, auch ist der niedrigste prozentische Wert, 50,7 %, etwas höher als der untere Grenzwert bei Nierengesunden, 42,6 %. In Fall VII mit 190,5—212,8 mg Rest-N in 100 cm³ Blutserum war der prozentische Wert 85,9—88,1.

In den ersten 6 Fällen, die alle die Symptome der einfachen Nierensklerose darboten, waren die Rest-N-Werte der Blutsera normal bzw. sehr geringfügig erhöht. Diese Befunde stimmen mit denen von VOLHARD (l. c.) gut überein; er hat in 58 darauf untersuchten Fällen der fraglichen Erkrankung »fast durchweg Zahlen gefunden, die sich im Bereich des Normalen, d. h. unter 50 mg in 100 cm³ bewegten«. Bei schwerster Herzinsuffizienz und kurz vor dem Tode fand er gelegentlich etwas grössere Werte, doch niemals so hohe wie 100 mg und darüber. Auch STRAUSS¹⁾ fand bei derartigen Fällen meist einen fast normalen Rest-N-Gehalt des Blutes oder Werte, die die obere Grenze des Normalen nur um ein Geringes überschritten.

Die Rest-N-Werte des Blutserums im Falle VII sind beide von der Grösse, die man sowohl bei der sogenannten malignen Nierensklerose wie bei chronischer Glomerulonephritis im Inkompensationsstadium finden kann.

In den von mir untersuchten 10 Fällen mit klinisch gesunden Nieren betrug der Rest-N der Cerebrospinalflüssigkeit 42,6 %—64,3 % von dem des Blutserums. Bei den verschiedenen Arten von Nierenstörung boten die Fälle mit 35 mg Rest-N und darunter in 100 cm³ meistens prozentische Werte, die innerhalb dieser Grenzen gelegen sind, dar. Der Über-

¹⁾ STRAUSS: Die Nephritiden, Berlin, 1916.

sichtigkeit wegen habe ich folgende tabellarische Zusammenstellung gemacht. Die darin verwendete Einteilung der zunehmenden Rest-N-Mengen scheint vielleicht willkürlich; sie ist aber, wie leicht zu verstehen, mit Rücksicht auf die Nephrosen gewählt. Die Fälle mit mehr als 100 mg Rest-N in 100 cm³ Blutserum sind hier nicht aufgeführt, da sie später gesondert besprochen werden.

Tabelle I.

	Nieren- gesunde.	Nephrose.	Akute Glomerulo- nephritis.	Chronische Glomerulo- nephritis	Nieren- sklerose
<i>Gruppe I.</i> (35 mg Rest-N und dar- unter in 100 cm ³ Blut- serum)		(Fall I—V, Best. 1)	(Fall I—VII)	(Fall I—II)	(Fall I—III, Best. 2)
	42,6 %—64,3 %	48,5 %—68,6 %	33,9 %—66,4 %	37,2 %—70,0 %	54,6 %—65,9 %
<i>Gruppe II.</i> (35 mg bis ca. 55 mg Rest-N in 100 cm ³ Blut- serum)		(Fall V, Best. 2— VIII)	(Fall VIII— XII)	(Fall III—VI und VII, Best. 2)	(Fall III, Best. 3—VI)
		51,2 %—61,8 %	46,5 %—65,4 %	54,6 %—66,4 %	50,7 %—58,1 %
<i>Gruppe III.</i> (55 mg bis 100 mg Rest-N in 100 cm ³ Blut- serum)			(Fall XIII— XVIII)	(Fall VIII— IX, Best. 3.)	
			53,1 %—83,7 %	56,2 %—70,6 %	

In den Nephrosefällen I—V, Best. 1, mit 35 mg Rest-N oder weniger in 100 cm³ Blutserum waren die Schwankungen der prozentischen Werte im grossen ganzen dieselben wie bei

Nierengesunden; sowohl der untere wie der obere Grenzwert liegt indessen etwas höher als bei diesen, die Differenz beträgt aber nur 5,8 % bzw. 4,5 %. Bei den Fällen I—VII von akuter Glomerulonephritis liegt der obere Grenzwert, 66,4 %, dem entsprechenden bei Nierengesunden noch näher, und von den übrigen Fällen liegen alle mit einer Ausnahme (Fall VII) innerhalb der bei Nierengesunden gefundenen Grenzen. Fall VII zeigt aber eine erhebliche Senkung unter den unteren Grenzwert bei Nierengesunden. Auch bei den 2 ersten Fällen von chron. Glomerulonephritis sind die Grenzen weiter als bei Nierengesunden, der untere Grenzwert, 37,2 %, ist nicht viel höher als bei akuter Glomerulonephritis und der obere, 70,0 %, erhebt sich mit 5,7 % über den entsprechenden bei Nierengesunden. In den Nierensklerosefällen I—III, Best. 2. liegt der obere Grenzwert der prozentischen Schwankungen nur 1,6 % höher als der entsprechende bei Nierengesunden; der untere Grenzwert, 54,6 %, erreicht nicht die niedrige Stufe des entsprechenden Wertes bei Nierengesunden.

Auch in den Fällen mit Rest-N-Werten der Blutsera zwischen 35 mg und 55 mg in 100 cm³ liegen die prozentischen Werte meistens innerhalb der bei Nierengesunden gefundenen Grenzen; bei den Nephrosen und den Nephrosklerosen war dies immer der Fall und bei den akuten und chronischen Glomerulonephritiden erhoben sich die oberen Grenzwerte über denen bei Nierengesunden nur mit 1,1 % bzw., 2,1 %. Der bei Nierengesunden gefundene untere Grenzwert, 42,6 %, wurde in keinem der Fälle unterschritten.

In der Gruppe III mit Rest-N-Werten der Blutsera zwischen 55 mg und 100 mg in 100 cm³ zeigten die meisten Fälle unter den akuten Glomerulonephritiden dieselben prozentischen Verhältnisse wie in der nächstvorigen Gruppe; Fall XVIII aber mit 95,23 mg Rest-N in 100 cm³ Blutserum zeigt mit 83,7 % eine bedeutende Erhöhung über alle vorigen Werte, ebenso wie, wenn auch keineswegs so hochgradig, Fall XVI mit 75,3 %. Die Fälle von chronischer Glomerulonephritis zeigten im grossen ganzen dieselben Schwankungen der prozentischen Werte wie die zu den vorigen Gruppen gehörigen Fälle dieser Art; nur kamen keine so niedrigen Werte wie der tiefste der in der Gruppe I zu findenden vor.

Wenn also, bei den fraglichen Grössen des Blutserum-Rest-N, die verschiedenen Arten von Nierenstörung hinsichtlich des

prozentischen Wertes des Cerebrospinalflüssigkeit-Rest-N vom Blutserum-Rest-N gewisse Abweichungen sowohl untereinander als auch von den bei Nierengesunden gefundenen Werten darboten, so scheinen doch meines Erachtens diese Verschiedenheiten, mit Ausnahme für vereinzelte Fälle, gar zu klein, um von ungleichen prozentischen Verhältnissen bei den verschiedenen Gruppen und Arten sprechen zu können. In dem meisten Fällen schwankten die prozentischen Werte, ohne Zusammenhang mit der Grösse der Rest-N-Retention, innerhalb der bei Nierengesunden gefundenen Grenzen, 42,6 %—64,3 %, und die Abweichungen von diesem oben Grenzwert, die in den verschiedenen Gruppen zu finden sind, sind nicht gross genug, um die durchschnittliche Grösse der prozentischen Werte einer jeden Gruppe wesentlich beeinflussen zu können. Dagegen steht der unter den akuten Glomerulonephritiden der ersten Gruppe beobachtete Wert, 33,9 %, als weit unterhalb der übrigen unteren Grenzwerten liegend, ziemlich isoliert dar; dasselbe gilt auch, wenn nicht in ebenso hohem Grade, für Fall II von chron. Glomerulonephritis. Da es sich aber in beiden Fällen um normale Rest-N-Werte der Blutsera handelt, so fragt man sich, ob nicht die relativ beschränkte Anzahl der untersuchten Fälle Schuld daran trägt, dass nicht ebenso niedrige prozentische Werte auch bei Nierengesunden und bei den anderen Arten von Nierenerkrankung vorkommen. Dieselbe Frage liegt auch, wenn man von dem unten näher zu besprechenden Falle XVIII von akuter Glomerulonephritis absieht, betreffs der Abweichungen der oberen Grenzwerte in den verschiedenen Gruppen und Arten von Nierenerkrankung sowohl untereinander als im Verhältnis zu Nierengesunden sehr nahe.

Die Fälle mit mehr als 100 mg Rest-N in 100 cm³ Blutserum verhielten sich untereinander verschiedenartig; die 2 letzten Nephrosefälle mit 137,1 mg bzw. 323,0 mg Rest-N zeigten so hohe prozentische Werte wie 80,8 % und 92,3 %, während die 2 letzten Fälle von akuter Glomerulonephritis mit Rest-N-Werten zwischen 110,4 mg und 211,4 mg mit einer Ausnahme prozentische Werte darboten, die bei Rest-N-Werten unter 100 mg ab und zu vorkamen. Unter den Fällen von chronischer Glomerulonephritis gab es teils solche, bei denen der prozentische Wert sehr hoch war — bis zu 93,8 %, teils andere mit Werten, die bei normalen Rest-

N-Mengen vorkommenden Grenzen nicht überschritten; wie ich oben hervorhob, bestand kein Zusammenhang zwischen diesen Schwankungen und der Grösse der Rest-N-Retention.

Waren die Fälle von chronischer Glomerulonephritis mit mehr als 100 mg Rest-N hinsichtlich der fraglichen prozentischen Werte grossen Schwankungen untereinander unterworfen, so zeigten die verschiedenen Bestimmungen eines und desselben Falles in dieser, Hinsicht ein entgegengesetztes Verhalten; so war in Fall XIV die Differenz zwischen den prozentischen Werten in den beiden Bestimmungen nur 5,1 % und in Fall XV war diese Differenz noch kleiner. Dieses Verhalten scheint, in Zusammenhang mit der vorher hervorgehobenen Unabhängigkeit des prozentischen Wertes von der Höhe der Rest-N-Retention, dafür zu sprechen, dass die Grösse des prozentischen Wertes mit der Art des Falles in irgendwelchem Zusammenhang steht und nicht von einer gewissen Entwicklungsstufe desselben innerhalb der fraglichen Grenzen bedingt ist.

Klinisch sind die Fälle XII—XXI betreffs der diagnostisch wichtigen Merkmale einander sehr ähnlich; sie sind alle Beispiele chronischer Glomerulonephritis mit mehr oder minder fortgeschrittener Niereninsuffizienz und alle boten sie Symptome dar, die wohl allem Anschein nach als urämische zu betrachten sind. Aus den Krankengeschichten geht aber hervor, dass in den Fällen, in denen der mehrmals besprochene prozentische Wert auffallend niedrig war, durchgehend eklampthische Anfälle vorkamen, ein Symptom, das von den meisten als nicht ein zur echten Urämie gehöriges bezeichnet wird, wenn es auch im Verlauf einer solchen ab und zu auftritt. In folgender Tabelle II, wo die Fälle mit und die ohne eklampthischen Anfälle nebeneinander aufgeführt sind, sind die Verschiedenheiten in der Grösse der prozentischen Werte des Cerebrospinalflüssigkeit-Rest-N vom Blutserum-Rest-N deutlicher als vorher zu überblicken.

Aus nebenstehender Tabelle geht die verschiedene Grösse der prozentischen Werte in den beiden Gruppen deutlich hervor; zwar kann hervorgehoben werden, dass die Differenz zwischen dem grössten prozentischen Werte der Gruppe A und dem niedrigsten der Gruppe B kleiner ist als die Differenz zwischen dem höchsten und dem niedrigsten Werte der erstgenannten Gruppe; die prozentischen Werte der ersten Gruppe liegen

aber durchgehend auf einer ganz anderen Höhe als die der zweiten. In der Gruppe A beträgt das Mittel aus den 6 verschiedenen Werten 65,0% in der Gruppe B 87,7%.

Tabelle II.

Gruppe A (Eklamptische Anfälle).

Fall.	Rest-N in 100 cm ³ Blut- serum.	Prozentischer Wert des Cerebrospinal- flüssigkeit-Rest-N vom Blutsrum- Rest-N.
XV Best. 1	204,6 mg	68,4 %.
" " 2	208,5 "	70,6 %.
" " 3	211,7 "	70,6 %.
XVI	245,3 "	62,6 %.
XVIII	288,6 "	59,1 %.
XIX	295,5 "	58,8 %.

Gruppe B (Kleine eklamptischen Anfälle).

Fall.	Rest-N in 100 cm ³ Blut- serum.	Prozentischer Wert des Cerebrospinal- flüssigkeit-Rest-N vom Blutsrum- Rest-N.
XII	138,6 mg	78,4 %.
XIII	163,8 "	87,3 %.
XIV Best 1	173,6 "	84,7 %.
" " 2	229,8 "	89,8 %.
XVII	271,3 "	89,8 %.
XX	318,3 "	90,1 %.
XXI	376,6 "	93,8 %.

Gehen wir nun zu den schon besprochenen Arten von Nierenerkrankung zurück, um unter ihnen die Fälle der hier fraglichen Rest-N-Retention unter denselben Gesichtspunkten zu betrachten, so finden wir in den Fällen IX und X von Nephrose mit 137,1 mg bzw. 323,0 mg Rest-N in 100 cm³ Blutsrum die prozentischen Werte 80,8 bzw. 92,3. In keinem der Fälle waren eklamptische Anfälle vorhanden. Diese Werte liegen innerhalb der Grenzen, die aus den Fällen der Gruppe B in obenstehender Tabelle II hervorgehen, und wenn man die genannten Nephrosefälle mit den Fällen der Gruppe B, die ihnen hinsichtlich der Rest-N-Werte der Blutsrum am nächsten liegen (Fall XII und XX, vergleicht, so finde man, dass die prozentischen Werte nur wenig differieren (Nephrosefall IX 80,8%; Fall XII von chroh. Glom. nefr. 78,4%. Nephrosefall X 92,3%; Fall XX von chron. Glom.-nefr. 90,1%.) Auch der bei der Besprechung der Nephrosen mitgeteilte Fall C (Pyelo-

nephritis mit hochgradigster Induration der Nieren), der unter stärkster Niereninsuffizienz starb, zeigte bei einem Rest-N-Werte des Blutserums von 323,5 mg einen prozentischen Wert von 92,3 %, Werte, die beide so gut wie möglich mit denen des Nephrosefalls X übereinstimmen. Auch in diesem Falle kamen keine eklamptischen Anfälle vor.

Von den akuten Nephritiden zeigte Fall XIX, der mit eklamptischen Anfällen verlief, bei den 3 Bestimmungen 110,4 mg, 129,5 mg und 194,8 mg Rest-N in 100 cm³ Blutserum und die prozentischen Werte des Cerebrospinalflüssigkeit-Rest-N vom Blutserum-Rest-N betrugen 70,3, 69,1 und 77,6. Von diesen liegen die 2 ersten innerhalb der Grenzen, die aus den Fällen der Gruppe A in obenstehender Tabelle II hervorgehen, während der letzte sich mit 7 % über die obere Grenze erhebt. Fall XX von akuter Glomerulonephritis, in dem auch eklamptische Anfälle auftraten, zeigte 211,4 mg Rest-N in 100 cm³ Blutserum und einen prozentischen Wert von 59,9, der mit denen der Gruppe A gut im Einklang steht.

Auch der unter den Nephrosklerosen als eine maligne Form derselben mit Reservation aufgeführte Fall VII, der ohne eklamptische Anfälle in Koma zugrunde ging, zeigte bei 190,5 bzw. 212,8 mg Rest-N die prozentischen Werte 85,9 und 88,1, welche beide mit denen der Gruppe B gut übereinstimmen.

In folgender Tabelle III habe ich alle Fälle mit mehr als 100 mg Rest-N in 100 cm³ Blutserum nach dem in der Tabelle II verwendeten Einteilungsgrund zusammengeführt.

Tabelle III.

Gruppe A (Eklamptische Anfälle).

Fall.	Rest-N in 100 cm ³ Blut- serum.	Prozentischer Wert des Cerebrospinal- flüssigkeit-Rest-N vom Blutserum- Rest-N.
Glom.-Neph. ac. XIX, 1 . . .	110,4 mg	70,3 %.
„ „ „ „ 2 . . .	129,5 „	69,1 %.
„ „ „ „ 3 . . .	194,8 „	77,6 %.
Glom.-Neph. chr. XV, 1 . . .	204,6 „	68,4 %.
„ „ „ „ 2 . . .	208,5 „	70,6 %.
Glom.-Neph. ac. XX	211,4	59,9 %.
Glom.-Neph. chr. XV, 3 . . .	211,7 „	70,6 %.
„ „ „ „ XVI	245,3 „	62,6 %.
„ „ „ „ XVIII . . .	288,6 „	59,1 %.
„ „ „ „ XIX	295,5 „	58,8 %.

Gruppe B (Keine eklamptische Anfälle).

Fall.	Rest-N in 100 cm ³ Blut- serum.	Prozentischer Wert des Cerebrospinal- flüssigkeit-Rest-N vom Blutserum- Rest-N.
Nephrose IX	137,1 mg	80,8 %.
Glom.-Neph. chr. XII	138,6 >	78,4 %.
> > > XIII	163,8 >	87,8 %.
> > > XIV, 1	173,6 >	84,7 %.
Nephrosoleros, 1	190,5 >	85,9 %.
> 2	212,8 >	88,1 %.
Glom.-Neph. chr. XIV, 2	229,8 >	89,8 %.
> XVII	271,3 >	89,8 %.
> > XX	318,3 >	90,1 %.
Nephrose X	323,0 >	92,3 %.
Pyelonephr. chr. (C)	323,5 >	92,3 %.
Glom.-Neph. chr. XXI	376,6 >	93,8 %.

Auch bei dieser Zusammenstellung der Fälle von den verschiedenen Arten von Nierenerkrankung kommt die Ungleichheit der prozentischen Werte in den beiden Gruppen deutlich zum Vorschein. Zwar liegt der höchste prozentische Wert der Gruppe A dem tiefsten der Gruppe B näher als es in Tab. II der Fall war; wie in dieser bewegen sich auch hier die Werte der einen Gruppe durchschnittlich auf einer ganz anderen Höhe als in der zweiten: als Mittel ergibt sich aus den 10 Werten der Gruppe A 66,7 % und aus den 12 Werten der Gruppe B 87,5 %. Gewiss beziehen sich die höchsten Werte der Gruppe B auf Fälle mit weit grösseren Rest-N-Retentionen als die in den Fällen der Gruppe A vorhandenen; wenn man aber die Fälle der letztgenannten Gruppe mit denen der Gruppe B, die ihnen betreffs der Grösse der Rest-N-Mengen am nächsten kommen, vergleicht, so wird auch dann die Verschiedenheit der prozentischen Werte auffällig.

Von einem einzigen abgesehen, fallen alle andere prozentische Werte der Gruppe A innerhalb der bei normalen Rest-N-Werten der Blutsera beobachteten Schwankungsgrenzen; nur die Bestimmung 3 des Fall XIX von akuter Glomerulonephritis überragt mit 7 % den oberen Grenzwert. In dieser Gruppe bestand kein Zusammenhang zwischen Grösse der prozentischen Werte und Höhe der Rest-N-Retention.

Sehr auffällig ist dagegen in der Gruppe B der Zusammenhang der prozentischen Werte mit der Grösse der Rest-N-Retention, dermassen, dass bei steigendem Rest-N der prozentische Wert des Cerebrospinalflüssigkeit-Rest-N vom Blutserum-Rest-N zunimmt, eine Auffassung, die durch geringe Unregelmässigkeiten in den ersten Fällen nicht verändert wird. Auch liegen die prozentischen Werte dieser Gruppe auf einer entschieden höheren Stufe als die bei normalen Rest-N-Mengen beobachteten; der tiefste derselben, 78,4 %, überragt mit 8 % den oberen Grenzwert dieser letzteren.

Unter den Fällen mit Rest-N-Werten zwischen 35 und 100 mg ist es nur ein einziger (Fall XVIII von akuter Glomerulonephritis) dessen prozentischer Wert sich entschieden über die der übrigen erhebt und innerhalb der in Gruppe B Tab. III zu findenden Grenzen fällt. Dieser Fall nimmt unter denen der Tab. I deshalb eine Sonderstellung ein, weil er die grösste Rest-N-Retention zeigt und sich in dieser Hinsicht durch ziemlich grosse Sprünge sowohl von den übrigen Fällen der Tab. I als von denen der Gruppe B Tab. III entfernt, ein Verhalten, das die Beurteilung erschwert, wenn der, im Verhältnis zu den übrigen der Tab. I, auffallend hohe prozentische Wert nur als eine Ausnahme zu betrachten ist, oder als ein Übergang zwischen den prozentischen Werten der Tab. I und den hohen der Gruppe B Tab. III, ein Übergang, den man allem Anschein nach aus den Tabellen mit grösserer oder kleinerer Deutlichkeit ablesen könnte, wären nicht die Abstufungen der um 100 mg gelegenen Rest-N Mengen so grob, wie es der Fall ist.

Die in allen meinen Fällen gemachte Beobachtung, dass der Rest-N des Blutserums höhere Werte hat als der der Cerebrospinalflüssigkeit, steht mit den meisten Beobachtungen über die Verteilung einzelner Rest-N-Fractionen zwischen den fraglichen Körperflüssigkeiten in Übereinstimmung. Gewiss sind nur einige der bekannten Rest-N-Fractionen in dieser Hinsicht untersucht worden; unter den untersuchten befindet sich aber der Harnstoff, der nach einer einstimmigen Erfahrung die quantitativ wichtigste Fraktion ist. ROSENBERG ¹⁾ fand, dass während der Harnstoffgehalt der Pleura- und Peritonealflüssigkeiten 80—100 % von dem des Blutes beträgt, macht der Harn-

¹⁾ ROSENBERG: Berl. klin. Wft., 1916, S. 1314.

stoffgehalt der Cerebrospinalflüssigkeit 55—96 % desselben aus. Auch hat ROSENBERG aus seinen Untersuchungen »den Eindruck, als ob bei relativ schnellem Anstieg des Blutharnstoffs der Harnstoffgehalt der Cerebrospinalflüssigkeit einen relativ geringeren Prozentsatz des Blutharnstoffs ausmacht als bei gleich hohem, aber langsamer ansteigendem Blutharnstoff». Da ROSENBERG nur die Grenzwerte der prozentischen Schwankungen angegeben hat und übrigens keine Bemerkungen über die Beziehung der Grösse der prozentischen Werte zur Höhe der Harnstoffretention oder zur Klinik der Fälle gemacht hat, habe ich die prozentischen Werte der in ROSENBERGS Tabelle zu findenden Cerebrospinalflüssigkeit-Harnstoffmengen aus den entsprechenden Blutharnstoffmengen berechnet und die Fälle nach Grösse des Blut-Harnstoffs in folgender Tabelle aufgeführt, um eine Auffassung davon zu gewinnen, ob in ROSENBERGS Fälle für diese, die quantitativ wichtigste Rest-N-Fraktion, dieselben Verhältnisse zwischen Höhe der Retention und Verteilung zwischen den fraglichen Flüssigkeiten bestehen, wie ich für den Total-Rest-N gefunden habe.

Fall	Mg Harnstoff in 100 cm ³ Blut	Der Harnstoff- gehalt der Cere- brospinalflüssig- keit beträgt von dem des Blutes
I	20	80,0 %
II	24	75,0 %
III	36	77,2 %
IV	54	66,6 %
VI	58	75,5 %
V	64	54,6 %
VII	77	54,5 %
X	94	70,2 %
XIV	116	95,6 %
XI	139	66,9 %
XIII	160	70,0 %
XII	170	70,5 %
XV	253	83,0 %
XVI	320	86,5 %
VIII	384	72,1 %
XVII	525	94,2 %
IX	742	94,0 %

Die 3 ersten Fälle in obenstehender Tabelle waren Meningitiden, Fall IV—VI benigne Sklerose, Fall VII—XIII akute Nephritiden, Fall XIV—XV chronische Nephritiden, Fall XVI—XVII maligne Nierensklerosen. Zum Vergleich der prozentischen Werte mit den in meinen Tabellen zu findenden erinnere man sich, dass der Harnstoff 46 % N enthält.

In den Fällen mit weniger als 100 mg Harnstoff-N in 100 cm³ Blut wechseln die prozentischen Werte zwischen 54,5 % und 95,6 %; wenn man aber von dem letztgenannten dieser Werte, der isoliert darsteht und von dem nächstunteren, 80,8 %, durch einen grossen Sprung entfernt ist, absieht, so ergeben sich die Grenzwerte 54,5 % und 80,8 %, welche den Grenzwerten, die für den meisten meiner Fälle mit weniger als 100 mg Rest-N gelten, sehr nahe kommen. Unter meinen Fällen kamen aber auch einzelne vor, die auffallend niedrige prozentische Werte im Verhältnis zu denen der übrigen zeigten. Auch bestand in den fraglichen Fällen ROSENBERGS, wie, betreffs des Rest-N, in meinen in Tab. I zusammengeführten Fällen, kein Zusammenhang zwischen zunehmendem Blutharnstoff-N und Grösse der procentischen Werte innerhalb der genannten Grenzen.

In den Fällen ROSENBERGS mit mehr als 100 mg Harnstoff-N in 100 cm³ Blut sind die Grenzen der prozentischen Schwankungen enger als in den vorigen Fällen und gleichzeitig bewegen sich die Werte durchschnittlich auf einer höheren Stufe als es in diesen, mit Ausnahme des einzigen Falles XIV, der Fall war. Vier der Fälle (Fall XV, XVI, XVII und IX) zeigen prozentische Werte, die mit den in Tab. III, Gruppe B, zu findenden sehr gut übereinstimmen, und sie zeigen auch einen gewissen Zusammenhang zwischen Grösse der prozentischen Werte und Höhe des Blutharnstoff-N. Fall VIII mit 384 mg Blutharnstoff zeigt aber einen entschieden niedrigeren prozentischen Wert, 72,1 %, als die vier anderen, der eher den Werten der Gruppe A der Tab. III gegenüberzustellen ist als denen der Gruppe B derselben Tabelle. Es wäre von grossem Interesse zu wissen, ob zwischen diesem und den 4 anderen Fällen ROSENBERGS derselbe Unterschied hinsichtlich der klinischen Symptome bestand wie zwischen den Fällen der Gruppe A der Tab. III und denen der Gruppe B derselben Tabelle; darüber wird aber von ROSENBERG nichts mitgeteilt.

Während die Pleura- und Peritonealergüsse fast ohne Aus-

nahme mehr Kreatinin enthielten als das Blut — die 50 darauf untersuchten Fälle zeigten 0,75 mg — 21,56 mg Kreatinin in 100 cm³ Blut — fand ROSENBERG betreffs der Cerebrospinalflüssigkeit ganz andere Verhältnisse; in den Fällen mit normalem Blutkreatinin beträgt das Kreatinin der Cerebrospinalflüssigkeit 80—100 % von dem des Blutes; wenn der Kreatininhalt des Blutes aber vermehrt war, betrug das Kreatinin der Cerebrospinalflüssigkeit hingegen nur 37—75 % von dem des Blutes. Während der Indikangehalt der Pleura- und Peritonealergüsse in den allermeisten Fällen genau so gross war wie der des Blutes, vermisste ROSENBERG immer, selbst bei starker Hyperindikanämie, das Indikan in der Cerebrospinalflüssigkeit.

In 17 darauf von WOODS (l. c.) untersuchten Fällen von Nierenkrankheit mit Rest-N-Werten zwischen 23.81 und 266,66 mg in 100 cm³ Blut, betrug der Rest-N der Cerebrospinalflüssigkeit von dem des Blutes 65,0 %—103,5 %. Da auch in WOODS Arbeit nur die Grenzwerte der prozentischen Schwankungen angegeben sind und alle Bemerkungen über die Beziehungen der prozentischen Werte zur Höhe der Rest-N-Retention und zur Klinik der Fälle fehlen, habe ich den prozentischen Wert des Cerebrospinalflüssigkeit-Rest-N vom Blut-Rest-N für jeden Fall berechnet und die Werte nach Grösse des Blut-Rest-N in folgender Tabelle aufgeführt, um zu sehen, ob auch in diesen Fällen dieselben Beziehungen zwischen Höhe der Rest-N-Retention und Verteilung des Rest-N beständen wie in meinen Fällen. Über die Symptomatologie der Fälle wird überhaupt nichts mitgeteilt.

Fall	Mg Rest-N in 100 cm ³ Blut	Der Rest-N der Cerebrospinal- flüssigkeit be- trägt von dem des Blutes.
13	23,81	83,9 %
1	26,77	66,6 %
2	29,43	83,8 %
3	35,70	76,6 %
14	40,98	81,2 %
4	43,48	82,1 %
16 B	47,54	70,1 %
15 A	54,05	80,4 %

Fall	Mg Rest-N in 100 cm ³ Blut	Der Rest-N der Cerebrospinal- flüssigkeit be- trägt von dem des Blutes
16 A.	55,55	66,9 %
15 B.	60,61	76,8 %
11	71,34	66,7 %
7 B.	90,90	73,3 %
12	95,23	84,0 %
8	128,00	100,0 %
9	138,10	103,5 %
17 A.	192,30	65,0 %
17 B.	266,66	70,7 %

Die 13 Fälle in obenstehender Tabelle mit weniger als 100 mg Rest-N in 100 cm³ Blut zeigen prozentische Werte zwischen 66,6 und 84,0. Unter meinen in Tab. I zusammengeführten Fälle war es ein einziger (Fall XVIII von akuter Glomerulonephritis) mit 95,23 mg Rest-N, der mit 83,7 % dem oberen dieser Grenzwerte sehr nahe kommt. Dieser Fall steht aber betreffs der Grösse des prozentischen Wertes vereinzelt dar, und von den übrigen ist es nur einer (Fall XVI von akuter Glomerulonephritis), der mit 75,3 % höher als 70 % reicht. Von Woods 13 Fällen zeigen dagegen sechs 80 % und darüber, und diese hohen prozentischen Werte kommen sowohl bei normalem Rest-N als bei pathologischer Steigerung desselben vor. Von den übrigen zeigen vier 70—76 % und die drei letzten zeigen mit geringen gegenseitigen Abweichungen 66 %. Prozentische Werte dieser letztgenannten Grösse kommen auch in meinen Fällen vor; die überwiegende Zahl zeigt aber, wie man in den betreffenden Tabellen sehen kann, Werte unter 60 %. Werte zwischen 40 und 50 %, die in meinen Fällen oft vorkommen, vermisst man in Woods Fällen mit entsprechender Grösse des Rest-N ganz.

Von Woods' 4 Fällen mit mehr als 100 mg Rest-N in 100 cm³ Blut zeigen 2 (Fall XVII A und B) mit 192,30 bzw. 266,66 mg Rest-N die prozentischen Werte 65,0 bzw. 70,7, während die 2 anderen mit niedrigerem Rest-N, 128,00 bzw. 138,10 mg, viel höhere procentische Werte zeigen, 100,0 % bzw. 103,5 %. Die 2 ersteren dieser Werte liegen auf derselben Stufe wie meine in Tab. III, Gruppe A aufgeführten,

die 2 letzteren aber kommen den höchsten der in der Gruppe B derselben Tabelle zu findenden am nächsten. Doch sei bemerkt, dass ich nie so hohe prozentische Werte wie 100 gefunden habe, und dass der höchste Wert der Gruppe B, 93,8 %, bei einem Rest-N-Gehalt des Blutserums von 376 mg zu finden ist, während die Fälle derselben Gruppe, die hinsichtlich der Rest-N-Mengen den fraglichen Fällen Woods' am nächsten kommen, prozentische Werte um 80 zeigen. Es wäre von grösstem Interesse zu wissen, ob diese 4 Fälle Woods' mit so verschiedenen prozentischen Werten auch in symptomatologischer Hinsicht denselben Unterschied darboten wie der, welcher zwischen den beiden Gruppen der Tab. III vorhanden war; darüber wird aber nichts mitgeteilt.

Auch sind die Grenzen der prozentischen Schwankungen in Woods' Fällen, abgesehen von der Grösse der Werte, deutlich enger als die in meinen Fällen ermittelten.

Was die Schuld daran trägt, dass Woods in den meisten seiner Fälle höhere prozentische Werte gefunden hat als ich, lässt sich nicht mit Sicherheit sagen; nur können einige Momente mit grösserer oder kleinerer Wahrscheinlichkeit angeführt werden. So hat Woods Blut, ich aber Blutserum untersucht. Dass das Blutserum von der quantitativ wichtigsten Rest-N-Fraktion, dem Harnstoff, mehr enthält als das Blut, hat unter anderen v. JAKSCH¹⁾ gesehen, und selbst habe ich ein ähnliches Verhalten betreffs des Rest-N beobachtet; in 5 Fällen mit Rest-N-Werten der Blutsera zwischen 43 mg und 271 mg in 100 cm³ war der Rest-N-Gehalt des Blutes immer etwas niedriger; die Differenz per 100 cm³ schwankte zwischen 5,2 mg und 6,5 mg, und es war kein Zusammenhang zwischen Grösse der Differenz und Höhe der Rest-N-Retention innerhalb der genannten Grenzen bemerkbar. Berechnet man unter Berücksichtigung dieses Befundes, wie gross die prozentischen Werte in Woods' Fällen gewesen wären, hätte er die Bestimmungen auf Blutserum statt auf Blut ausgeführt, so findet man, wenn man zu jeder der von Woods in 100 cm³ Blut gefundenen Rest-N-Mengen 6,0 mg N (dass Mittel der in meinen 5 Fällen gefundenen Differenzen) addiert, dass der prozentische Wert z. B. in Fall 13 mit 20,00 mg Rest-N in 100 cm³ Cerebrospinalflüssigkeit von 83,9 % auf 67,0 % sinkt,

¹ v. JAKSCH: v. Leyden-Festschrift, Berlin, 1902.

und in Fall 1 mit 17,85 mg Rest-N in der Cerebrospinalflüssigkeit bekommt man, statt 66,6 %, 54,4 %. Auch bei den höheren Rest-N-Werten ist diese Differenz für die Grösse der prozentischen Werte von Bedeutung, wenn auch nicht in so hohem Masse wie bei normalem Rest-N; so bekommt man in Fall 12 mit 80,00 mg Rest-N in der Cerebrospinalflüssigkeit 79,0 % statt 84,0 % und in Fall 9 mit 142,96 mg Rest-N in der Cerebrospinalflüssigkeit sinkt der prozentische Wert von 103,5 auf 99,2. Bleibt der prozentische Wert in diesem Falle, wie auch in Fall 8, trotz der Reduktion auffallend hoch im Verhältnis zu den höchsten Werten in meinen Fällen mit entsprechender Grösse der Rest-N-Retention (Tab. III, Gruppe B), so kann man sich davon leicht überzeugen, dass die prozentischen Werte der übrigen Fälle Woods' durch die fragliche Reduktion denen meiner Fälle sehr nahe kommen.

Ich bin mir der Approximativität der gemachten Berechnungen wohl bewusst und will keineswegs behaupten, dass das herangezogene Verhältnis allein als eine genügende Erklärung für die Abweichungen, die Woods' Werte gegenüber den meinigen zeigen, gelten darf, um so mehr als mir unter anderem der eventuelle Einfluss der verschiedenartigen Methodik unbekannt ist; ich habe nur auf einen Umstand aufmerksam machen wollen, dem beim Vergleich von Woods' Werten mit meinen allem Anschein nach eine grosse Bedeutung zukommt.

In Anbetracht des grossen prozentischen Teils des Rest-N, der aus Harnstoff besteht, fragt man sich zunächst, ob die Verschiedenheiten, die zwischen den prozentischen Werten der Gruppe A, Tab. III, und denen der Gruppe B derselben Tab. bestehen, durch die von ROSENBERG nachgewiesenen Schwankungen des prozentischen Wertes des Cerebrospinalflüssigkeit-Harnstoff vom Blutharnstoff hervorgerufen sein können. Nach ROSENBERG beträgt der Harnstoff der Cerebrospinalflüssigkeit 55—96 % von dem des Blutes. Rechnet man mit dem von STRAUSS¹⁾ für die Grösse des Harnstoff-N vom Rest-N angegebenen Mittel von 75 %, so findet man, dass der erste der von ROSENBERG angegebenen Grenzwerte, 55 %, allein im Stande ist, auch die niedrigsten prozentischen Werte der Gruppe A, Tab. III, zu erklären, auch wenn alle anderen Rest-N-Fractionen in ebenso grosser Menge in der Cerebrospinalflüssigkeit

¹ STRAUSS: Die chron. Nierenentzündungen. Berlin, 1902.

wie im Blute vorkommen. Betrachtet man aber die Tabelle ROSENBERGS näher, so findet man, dass die Fälle mit mehr als 100 mg Harnstoff-N in 100 cm³ Blut auffallend hohe prozentische Werte zeigen, und dass der niedrigste unter ihnen (Fall VIII) 72,1 % beträgt; wie man sich leicht überzeugen kann, ist dieser Wert unter den obengenannten Bedingungen nicht imstande, auch nur den höchsten prozentischen Wert der Gruppe A, Tab. III, zu erklären. Dass ein relativ so niedriger prozentischer Wert des Cerebrospinalflüssigkeit-Harnstoffs vom Blutharnstoff wie 72,1 % aber in den Fällen mit mehr als 100 mg Rest-N wesentlich dazu beitragen kann, die niedrigen prozentischen Werte der Gruppe A, Tab. III, hervorzurufen, ist aus dem vorher Gesagten leicht ersichtlich. Bei Annahme der höheren prozentischen Werte, die ROSENBERG in den Fällen mit mehr als 100 mg Harnstoff-N fand, muss man aber, um die prozentischen Werte der Gruppe A, Tab. III, zu erklären, mit beträchtlichen Unregelmässigkeiten in der Verteilung der übrigen Rest-N-Fractionen zwischen den fraglichen Körperflüssigkeiten rechnen.

Der »Eindruck« ROSENBERGS, nachdem die niedrigen prozentischen Werte des Cerebrospinalflüssigkeit-Harnstoffs vom Blutharnstoff bei relativ schnellem Anstieg des letzteren vorkämen, die höheren dagegen bei langsamer ansteigendem Blutharnstoff, kann für meine Fälle kaum verwendet werden, will man versuchen die Rolle des Harnstoffs beim Zustandekommen der verschiedenen prozentischen Werte in Tab. III zu erörtern. Denn erstens zeigten die meisten meiner Fälle, in denen mehrere Bestimmungen gemacht wurden, schon bei der ersten Untersuchung ziemlich hohe Rest-N-Mengen und zweitens war die Beobachtungsdauer mit wenigen Ausnahmen zu kurz, um einen Aufschluss über die Entwicklung der Rest-N-Retention geben zu können; nur in Fall XX von chron. Glomerulonephritis in dem der Rest-N während 7 Tagen von 136 mg auf 318 mg stieg, ist eine schnelle Zunahme der Rest-N-Retention sicher. In diesem Falle sollte also, wäre ROSENBERGS Eindruck stichhaltig, der Harnstoff der Cerebrospinalflüssigkeit »einen relativ geringeren Prozentsatz« von dem des Blutes ausmachen, was, in Anbetracht des hohen Gehalts des Rest-N an Harnstoff-N, mit dem grossen prozentischen Werte des Falles wenig gut im Einklang zu stehen scheint. Ein entgegengesetztes Verhalten zeigte Fall XV von chron. Glo-

merulonephritis, wo der Rest-N während 8 Tagen von 204 mg auf 211 mg stieg; trotz dieser relativ sehr langsamen Steigerung des Rest-N waren die prozentischen Werte auffallend niedrig gegenüber dem prozentischen Wert des vorgenannten Falles, auch wenn man die verschiedene Höhe der Rest-N-Retention berücksichtigt.

Denkt man sich die in Tab. I zusammengeführten Fälle und die Fälle der Tab. III, Gruppe B, nach Grösse des Blutserum-Rest-N in einer Tabelle nach einander aufgeführt, so ist die Höhe der prozentischen Werte und der Parallelismus zwischen Grösse derselben und Höhe der Rest-N-Retention in den Fällen mit mehr als 100 mg Rest-N sehr auffallend. In den Fällen mit weniger als 100 mg Rest-N bewegen sich die Werte auf einer entschieden niedrigeren Stufe und der oben genannte Parallelismus ist hier nicht zu finden. Angesichts dieser Verhältnisse liegt die Annahme sehr nahe, dass die Schranke, die in den letztgenannten Fällen auf das freie Übertreten des Rest-N in die Cerebrospinalflüssigkeit hindernd wirkt, bei Rest-N-Werten des Blutserums über 100 mg in 100 cm³ an Effektivität verliert und dass diese Ineffektivität mit wachsender Rest-N-Retention zunimmt. Diese Annahme wird auch durch die oben (Seite 633) besprochenen Untersuchungen ROSENBERGS gestützt, die für der quantitativ wichtigsten der Rest-N-Fractionen, dem Harnstoff, ein ähnliches Verhalten ergeben haben wie ich für den Rest-N fand.

Diese Annahme scheint aber nicht für die Fälle der Gruppe A, Tab. III, zu gelten, denn diese zeigen im Gegensatz zu denen der Gruppe B derselben Tabelle prozentische Werte des Cerebrospinalflüssigkeit-Rest-N vom Blutserum-Rest-N, die auch in den Fällen der Tab. I vorkommen; nur einmal (Glomerulonephritis ac. XIX, Best. 3) erhebt sich der prozentische Wert, 77,6, etwas über die für die meisten Fälle der Tab. I geltende obere Grenze der prozentischen Schwankungen. Man muss aber an die Möglichkeit denken, dass diese Ungleichheit der beiden Gruppen der Tab. III nur eine scheinbare ist und mit gewissen Umständen zusammenhängt, die man bei während einer Nierenkrankheit auftretenden, eklampthischen Anfällen, antrifft. Ich denke dabei an das Gehirnödem, das nach VOLHARD (l. c.) die Ursache der eklampthischen Anfälle ist. Man könnte vielleicht denken, dass der schon normalerweise unvollständige Übergang des Blutserum-Rest-N in die Cerebrospinal-

flüssigkeit bei akutem Einsetzen des Gehirnödems noch unvollständiger vor sich gehe, so dass die in den fraglichen Fällen meiner Erfahrung nach stets in vermehrter Menge zu findende Cerebrospinalflüssigkeit relativ wenig Rest-N enthielte, und dass erst später ein Übertreten des Rest-N aus dem Blute in die Cerebrospinalflüssigkeit innerhalb der in Gruppe B, Tab. III, zu findenden Grenzen zustande käme. Betrachtet man aber einen der Fälle der Gruppe A in dem mehrere Rest-N-Bestimmungen gemacht wurden, so findet man, dass dieser (Fall XV von chron. Glomerulonephritis) schon bei der ersten Bestimmung, die 204,6 mg Blutserum-Rest-N ergab und vor dem Auftreten des ersten eklampthischen Anfalles ausgeführt wurde, einen prozentischen Wert von 68,4 zeigte, der weit niedriger ist als die prozentischen Werte in den Fällen der Gruppe B, welche die am nächsten liegenden Rest-N-Mengen der Blutsera zeigen. Bei den folgenden Rest-N-Bestimmungen des fraglichen Falles, die nach Auftreten der ersten eklampthischen Symptome ausgeführt wurden, war der prozentische Wert, 70,6, im grossen ganzen derselbe wie bei der ersten Bestimmung; wenigstens ist die Steigerung mit ca. 2 %, welche die 2 letzten Werte gegenüber den ersten zeigen, keineswegs imstande den Eindruck zu beeinträchtigen, dass man es bei der fraglichen Grösse der Rest-N-Retention mit auffallend niedrigen prozentischen Werten zu tun hat. Die Proben zu der letzten Bestimmung wurden am 26/X 4 Uhr nachmittags entnommen, d. h. ca. 57 Stunden nach dem letzten Krampfanfalle, der am 24/X 7 Uhr vormittags eintraf. Da der Rest-N des Blutserums in der Zeit zwischen den letzten Bestimmungen eine sehr geringfügige Steigerung (3,2 mg in 100 cm³) erfahren hatte, scheint es mir, als ob der obengenannts Ausgleich zwischen Blutserum und Cerebrospinalflüssigkeit in dem besprochenen Zeitraume von 57 Stunden zustande gekommen wäre, — wäre ein solcher überhaupt möglich — so dass ich bei der letzten Bestimmung einen entschieden höheren prozentischen Wert gefunden hätte als bei den vorigen; vergleicht man nämlich die genannten Verhältnisse mit denen des in Gruppe B, Tab. III, aufgeführten Falles XX von chron. Glomerulonephritis, so findet man, dass die Rest-N-Bestimmung am 20/III 208,3 mg in 100 cm³ Blutserum ergab; am 22/III war der Blutserum-Rest-N auf 318 mg gestiegen und gleichzeitig war

der Rest-N der Cerebrospinalflüssigkeit dermassen angewachsen, dass er 90,1 % vom Blutserum-Rest-N betrug.

Wären die niedrigen prozentischen Werte der Gruppe A, Tab. III, nur von dem bei den eklamptischen Anfällen zu findenden Gehirnödem abhängig, so sollte man wohl erwarten auch in den 7 Fällen von akuter Nephritis (Fall I, II, V, VI, X, XII, XIII) mit normalen Rest-N bzw. sehr geringfügigen Steigerungen desselben, die mit eklamptischen Anfällen verliefen, prozentische Werte zu finden, die im Verhältniss zu denen der Fälle ohne Eklampsie und mit derselben Höhe des Rest-N auffallend niedrig sein sollten. So war indessen nicht der Fall; wie man leicht nachsehen kann, wechselten die prozentischen Werte in den genannten Fällen innerhalb derselben Grenzen wie die der Fälle ohne Eklampsie.

Ich halte es aus dem oben Gesagten für ausgeschlossen, dass das Auftreten eines Gehirnödems in den Fällen mit Eklampsie die Ursache der Differenzen, die zwischen den prozentischen Werten der Gruppe B und denen der Gruppe A, Tab. III, bestehen, sein kann, und mir scheint, die Ursache muss wohl unter solchen Umständen an die Rest-N-Retention selbst gebunden sein. Auf die Unabhängigkeit der Grösse der prozentischen Werte von der Höhe der Rest-N-Retention innerhalb der fraglichen Grenzen habe ich oben mehrmals aufmerksam gemacht, und man denkt wohl in erster Linie an die Art der retinierten Rest-N-Fractionen als Ursache der Ungleichheit der prozentischen Werte. Bei dem oben (s. 641) gemachten Versuch, die hohen prozentischen Werte der Gruppe B, Tab. III, zu erklären, dachte ich natürlich nur an die Rest-N-Fractionen, die in die Cerebrospinalflüssigkeit übergehen können. Dass es deren auch wenigstens eine gibt, die noch bei hochgradiger Retention im Blute nicht in die Cerebrospinalflüssigkeit übergeht, hat ROSENBERG, wie oben bemerkt wurde, für das Indikan nachgewiesen. Da die meisten Rest-N-Fractionen hinsichtlich ihrer Verteilung zwischen den verschiedenen Körperflüssigkeiten bisher sehr ungenügend bekannt sind und man aus gewissen Gründen vermuten kann, dass es deren auch andere gibt, die sich wie das Indikan verhalten, ist die Möglichkeit nicht ohne weiteres von der Hand zu weisen, dass in den Fällen der Gruppe A, Tab. III, eine relativ hochgradige Anhäufung von Rest-N-Fractionen dieser Art im Blute die Schuld daran trägt.

dass der Cerebrospinalflüssigkeit-Rest-N vom Blutserum-Rest-N eine so relativ kleine Prozentzahl ausmacht.

Eine Auskunft über das wirkliche Verhalten kan aber nur eine Untersuchung über die Verteilung der einzelnen Rest-N-Fractionen zwischen Blutserum und Cerebrospinalflüssigkeit geben, und eine solche Untersuchung ergibt sich nach meinen hier mitgeteilten Versuchen als die nächste Arbeitsaufgabe. Ich konnte sie aber aus mehreren Gründen nicht durchführen; teils sind die verschiedenen Rest-N-Bestandteile nicht alle bekannt, und teils mangelt es noch an Methoden, alle die gekannten Fractionen in so kleinen Flüssigkeitsmengen, wie sie mir zu Verfügung standen, quantitativ zu bestimmen. Besonders hinsichtlich der Cerebrospinalflüssigkeit grenzt dieser Mangel ans Unmögliche. Es blieb mir unter solchen Umständen nur übrig, die Untersuchungen über den Totalrest-N fortzusetzen, um meine erste Beobachtung über die Verteilung desselben durch eine genügende Kasuistik zu sichern.

Es scheint mir auch aus meinen bisherigen Untersuchungen mit genügender Evidenz hervorzugehen, dass bei hochgradiger nephritischer Rest-N-Retention eine unzweideutige Verschiedenheit zwischen Fällen mit Eklampsie und Fällen ohne solche hinsichtlich der Verteilung des Rest-N zwischen Blutserum und Cerebrospinalflüssigkeit besteht, und dass diese Verschiedenheit weder durch die Höhe der Rest-N-Retention noch durch das Auftreten eines Gehirnödems in den Fällen mit Eklampsie erklärt werden kann. Innerhalb gewisser Grenzen war diese Verschiedenheit auch von der Art der Nierenerkrankung unabhängig, denn sie war sowohl bei akuter wie bei chronischer Glomerulonephritis zu finden. Dagegen habe ich keinen Fall von Nephrose mit eklamptischen Anfällen beobachtet — solche sind wie bekannt äusserst selten —, und von maligner Nierensklerose habe ich keinen ganz sicheren Fall weder mit noch ohne Eklampsie gesehen. Es scheint mir aber, dass die durch meine Untersuchungen in anderer Hinsicht nachgewiesene Unabhängigkeit der Rest-N-Verteilung von der Art der Nierenerkrankung es sehr wahrscheinlich macht, dass man die von mir in Fällen von Glomerulonephritis mit Eklampsie beobachtete Eigentümlichkeit auch in Fällen von Nephrose und von Nierensklerose mit eklamptischen Anfällen finden dürfte.

Das Vorkommen der kleinen prozentischen Werte des Ce-

rebrospinalflüssigkeit-Rest-N von Blutserum-Rest-N in Fällen mit Eklampsie spricht meiner Meinung nach für einen Zusammenhang dieser beiden Symptome. Ich will aber damit nicht behaupten, dass diese besondere Form der Rest-N-Verteilung oder die derselben vielleicht zugrundeliegende besondere Art von Rest-N-Retention die Ursache der eklamptischen Symptome ist, denn zu einer solchen Annahme fehlt mir jede Stütze; vielleicht handelt es sich um 2 koordinierte Symptome einer noch unbekannten Ursache.

Der Zusammenhang der eklamptischen Symptome mit einer besonderen Form von Rest-N-Verteilung zwischen den fraglichen Körperflüssigkeiten steht aber in Widerspruch zu der jetzt verbreiteten und meines Wissens erst von VOLHARD (l. c.) gemachten Behauptung, dass eklamptische Anfälle, die während einer Urämie auftreten, mit derselben nichts zu tun haben, sondern von dem gleichzeitigen Gehirnödem bedingt sind. Man muss sich aber dabei vergegenwärtigen, dass die genannte Behauptung VOLHARDS nur darauf begründet ist, dass eklamptische Anfälle auch bei Nierenkranken ohne Urämie vorkommen, wie man es bei akuter Glomerulonephritis mit normalem Rest-N oder geringfügigen Steigerungen desselben beobachtet.

Wie andere es vorher getan haben, so hebt auch VOLHARD (l. c.) hervor, dass die Erscheinungen, die man als urämische zu bezeichnen pflegt, an sich nichts spezifisches haben, sondern in ähnlicher Kombination und Weise auch aus anderen Ursachen auftreten können, und dass es nur die gleichzeitige Störung der Nierenfunktion ist, die das Beiwort urämisch motiviert. Unter solchen Umständen scheint mir die Behauptung VOLHARDS, dass die eklamptischen Anfälle, die während einer Urämie auftreten, mit derselben nichts zu tun haben, nur weil Eklampsie auch im Verlaufe einer Nierenkrankheit ohne Urämie auftreten kann, und dass in beiden Fällen die Ätiologie dieselbe sein muss, nicht berechtigt.

Meines Erachtens ist bisher nichts in der Literatur vorgebracht worden, das für oder gegen die Abhängigkeit eklamptischer Symptome von der Urämie mit Sicherheit spricht, auch nichts, das eine einheitliche Ätiologie aller eklamptischen Zustände, während Nierenkrankheiten, mit oder ohne Urämie, befürwortet. Die in meinen Untersuchungen an Nierenkranken mit hochgradiger Rest-N-Retention nachgewiesene Verschieden-

heit der prozentischen Werte des Cerebrospinalflüssigkeit-Rest-N von Blutserum-Rest-N in Fällen mit und in Fällen ohne Eklampsie spricht aber unzweideutig für einen Zusammenhang der bei Urämie auftretenden eklamptischen Erscheinungen mit der gleichzeitig vorhandenen, besonderen Form von Rest-N-Verteilung zwischen den fraglichen Körperflüssigkeiten bezw. mit der dieser vielleicht zugrundeliegenden besonderen Art von Rest-N-Retention. Ob dieser Zusammenhang ein ursächlicher ist, oder ob es sich nur um koordinierte Symptome einer unbekannten Ursache handelt, lässt sich nicht entscheiden.

Études sur la neurologie de la paroi abdominale au point de vue de la segmentation musculaire et réflexe.

PAR

GOTTHARD SÖDERBERGH.

(Avec 12 figures dans le texte.)

Le présent mémoire voudrait donner une synthèse de toutes mes observations antérieures — auxquelles s'ajoutent deux nouvelles — concernant la question de l'innervation radiculo-médullaire des muscles abdominaux et des réflexes abdominaux. Ces recherches ont eu un double objet celui d'essayer de jeter de la lumière sur des domaines encore obscurs et celui de vouloir rendre le diagnostic plus objectif. Jusqu'à présent on s'est servi presque exclusivement des troubles de la sensibilité pour la localisation des lésions médullaires dans cette région, la sensibilité segmentaire ayant déjà gagné une certaine exactitude, au moins dans ses traits principaux. D'autre part, il est indéniable que cette méthode par sa subjectivité peut inviter à de grandes erreurs. Il vaudrait la peine de fonder un diagnostic de niveau sur des signes encore plus sûrs, le but que je me suis proposé, mais qui me semble impossible à atteindre, sans que l'intérêt pour ces problèmes s'augmente. Ce qui est, en premier ligne, l'intention de cet exposé.

Vu que les questions qui nous occupent sont tellement négligées que la plupart de mes observations sont des nouveautés

et vu que les matériaux dont il s'agit sont relativement rares dans la clinique, il va sans dire que les idées émises invitent à des objections. Ce qui du reste serait désirable, s'il en résulte quelque chose de positif. En tout cas le lecteur est averti dès d'abord que l'auteur ne tire pas de conclusions tout simplement générales de ses cas, même si la manière de s'exprimer peut faire naître des soupçons à cet égard. Pour mettre au point les grands traits et susciter la discussion, j'ai formulé les thèses sans la réserve toujours répétée: le nombre des constatations ne permet pas une généralisation *eo ipso*. Ici, ce n'est pas la quantité, c'est la combinaison des faits accueillis par les diverses méthodes chez divers individus qui fournira la vraisemblance plus ou moins grande. A l'avenir appartiendra de préciser ses résultats d'une façon plus catégorique.

CHAPITRE I.

Recherches expérimentales sur les fonctions de quelques racines dorsales motrices chez l'homme.

A ce sujet je n'ai trouvé qu'une expérience d'OPPENHEIM (5)¹⁾ qui me semble fort attaquable et peu probante. Dans un cas de mal de Pott il excita la 8^e racine dorsale par des courants faradiques, mais extra-dure-mère, c'est-à-dire sans pouvoir éviter la source d'erreurs de l'irritation de la racine sensitive correspondante. L'effet, décrit d'une manière un peu variée, fut une contraction des muscles abdominaux homolatéraux, surtout du grand droit et du grand oblique (p. 345), mais (p. 353) surtout du grand droit, du grand oblique et du transverse avec dislocation de l'ombilic en haut et en dehors. Cependant, dans son manuel (6) l'auteur parle de la contraction des trois muscles abdominaux homolatéraux ce qui pourrait facilement être mal compris dans ce sens qu'aussi le petit oblique se soit contracté. Cela n'est pas prouvé du tout. Dans la relation de

¹⁾ Les chiffres se rapportent à la bibliographie.

l'expérience il n'y a pas de renseignements, si l'on a palpé les muscles ou non. Somme toute, OPPENHEIM affirme que la contraction ne se limitait pas à un segment du muscle.

Les résultats de mes investigations sont tout à fait contraires. La technique suivante fut pratiquée. Dans des cas de laminectomie convenables, après l'ouverture de la dure-mère, on recherchait la racine dorsale immédiatement devant sa pénétration de la dure-mère et de là on poursuivait la racine motrice en haut, la bien isolant des tissus environnants et aussi du liquide rachidien. C'est là une opération assez facile. Par un fil de catgut on élevait la racine motrice prudemment et appliquait à peu près de 1 cm 5 de distance à sa sortie de la dure-mère des courants faradiques, au commencement les plus faibles possible, puis successivement plus forts. L'électrode active, métallique, était en forme d'une tête d'épingle et stérilisable (à l'ordinaire celle de KRAUSE). Pendant les excitations électriques — pour le contrôle répétées plusieurs fois — on observait l'abdomen et palpit les muscles. Ce furent quatre malades qui furent soumis à ces explorations et aucun d'eux n'en éprouva du dommage, le premier étant examiné relativement à deux racines. A cette occasion je voudrais adresser à mon collègue chirurgien de l'hôpital à KARLSTAD, Dr PER CLARHOLM, mes remerciements les plus affectueux pour l'agréable collaboration qui devint tellement intéressante, de beaucoup grâce à son talent, assurant les résultats thérapeutiques les plus favorables possible.

De cette manière j'ai étudié les effets de l'irritation électrique des 5, 6, 7, 8 et 10 racines dorsales motrices intra-dure-mère. Voici les constatations

1) pour la 5^e racine (voir la nouvelle observation IV, Chapitre II). A la suite de l'excitation de cette racine du côté gauche on observait des contractions, limitées au premier segment du grand droit du côté droit. Les courants faradiques étant les plus faibles possible pour produire un effet visible ou palpable, on augmenta leur intensité. Alors on constata de plus une contraction (visible et palpable) du premier segment du grand droit du côté gauche, mais plus faible que celle-là du côté opposé (voir fig. 1). Des courants encore plus forts n'intéressèrent pas d'autres muscles abdominaux, l'ombilic restant immobile et toute la musculature de l'abdomen du reste étant molle et sans contraction visible. L'expérience est d'un

certain intérêt par le fait que la racine était évidemment atrophique et grise par la compression des tumeurs tout près de la dure-mère, tandis qu'elle fut irritée à un point

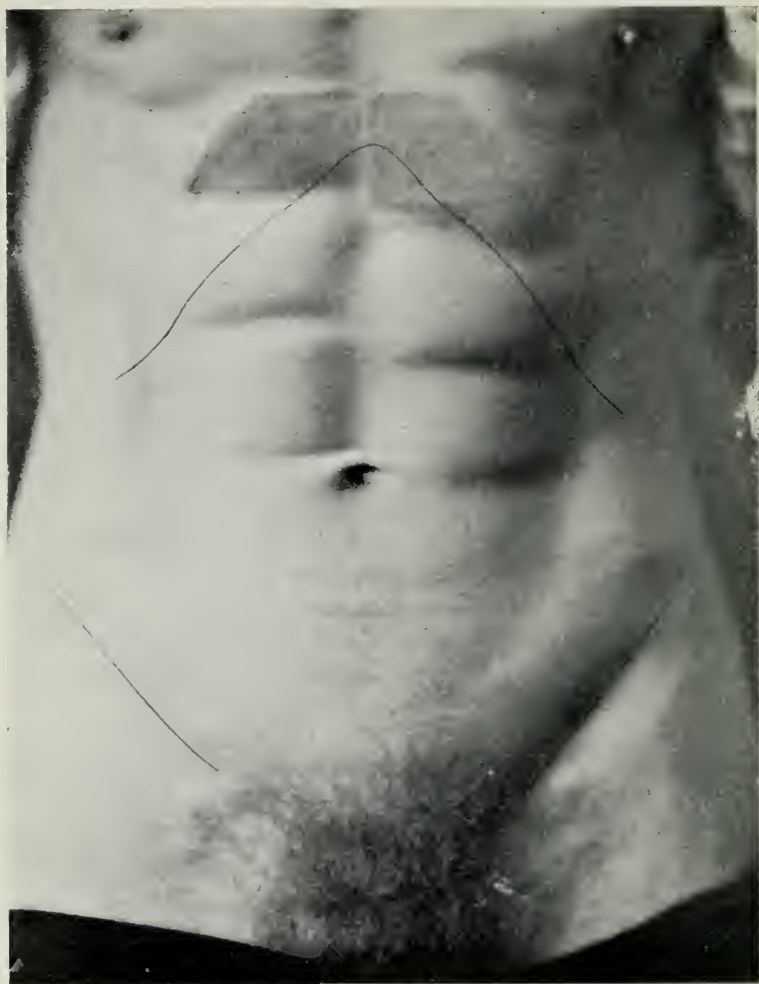


Fig. 1.

plus central (voir l'examen microscopique, chapitre II). L'irradiation du côté opposé de la moelle (voir aussi chez la 8^e racine) est indiscutable, de même la stricte limitation de l'effet irritatif au premier segment du grand droit. Je passe

ici la valeur théorique de l'expérience et constate que l'excitation électrique de D_3 donna lieu à une contraction seulement du premier segment du grand droit.

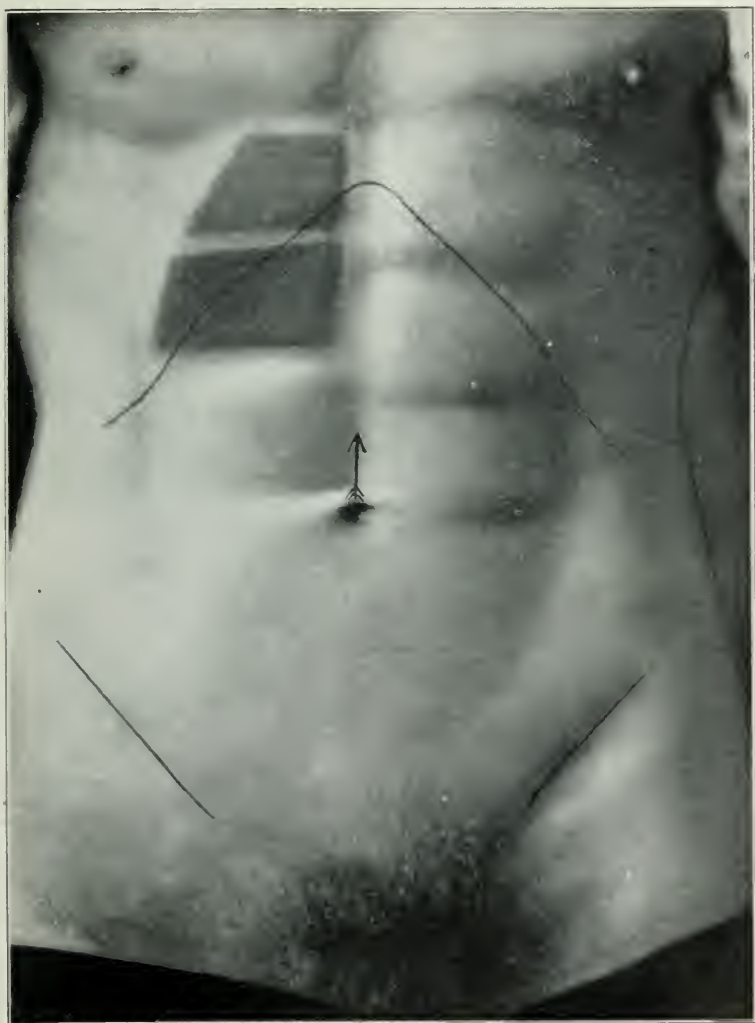


Fig. 2.

2) pour la 6^e racine (9). On voyait le deuxième segment du grand droit homolatéral faire saillie et l'ombilic se déplacer en haut, et l'on palpaït les premier et deuxième segments du

muscle fort contractés, tandis que les segments sous-jacents étaient plus moux et les muscles abdominaux du reste sans contractions visibles ou palpables (voir fig. 2).

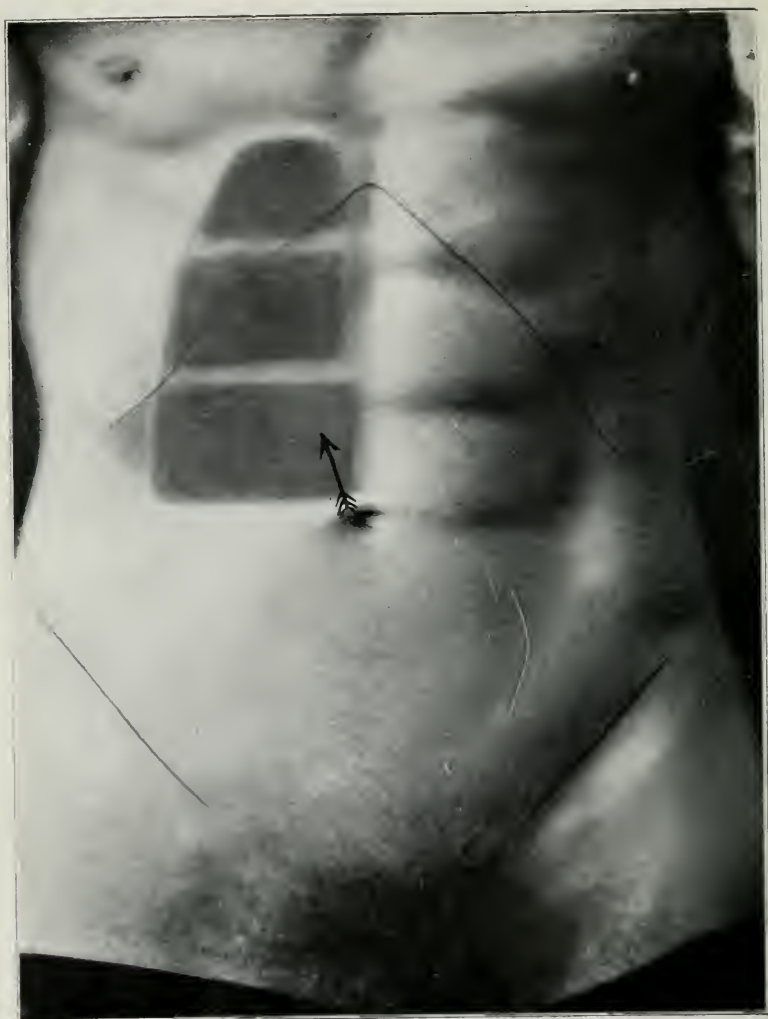


Fig. 3.

3) pour la 7^e racine (9). L'ombilie se déplaçait en haut et tant soit peu du côté homolatéral. A la palpation le grand droit était contracté jusqu'à l'ombilie du côté excité et de plus

une petite partie de la musculature latérale dans l'angle entre ce muscle et le bord inférieur du thorax, avec une limite inférieure passant du dehors en dedans et de haut en bas de



Fig. 4.

telle façon que la région au niveau de l'ombilic était molle (voir fig. 3). Du reste pas de contractions.

4) pour la 8^e racine (10). Aux courants les plus faibles

l'effet se montrait comme une contraction en bande d'une largeur de 2 à 3 cm. passant de la partie latérale-inférieure du thorax (à peu près des 9^e et 10^e côtes) vers l'ombilic qui ne se

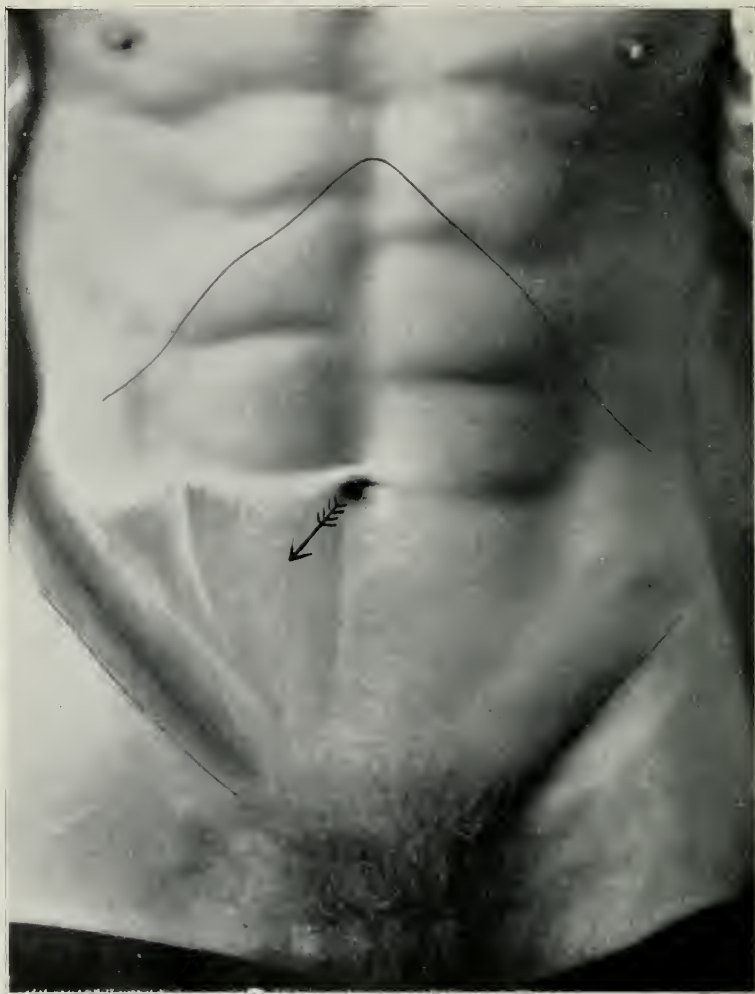


Fig. 5.

déplaçait pas. L'intensité des courants un peu augmentée, la bande décrite s'accroissait et s'étendait plus en dedans et en bas. Simultanément l'ombilic se déplaçait dans une direction plus horizontale qu'en haut. A la palpation le grand droit

homolatéral était contracté jusqu'à l'ombilic, tandis que du même côté la musculature latérale était contractée dans les régions supérieure et moyenne jusqu'à un peu au-dessous du niveau de l'ombilic (voir fig. 4); du reste l'abdomen était mou. A des courants trop forts la partie supérieure de l'abdomen (au-dessus de l'ombilic) se contractait des deux côtés et l'ombilic se déplaçait en haut (comparez avec l'irritation de la D₃).

5) pour la 10^e racine (11), en collaboration avec Dr J. WALDENSTRÖM, Falun). Les courants les plus faibles produisaient une contraction en bande d'une largeur de 3 à 4 cm. visible et palpable, s'étendant des 11^e et 12^e côtes homolatérales en bas, en avant et en dedans, d'où résultait un enfoncement qui se trouvait aussi immédiatement au-dessus et parallèlement au ligament de Poupert. L'ombilic ne se disloquait pas. Mais des courants un peu plus forts faisaient passer l'ombilic en bas et en dehors (homolatéralement) de telle façon que la peau dans son voisinage se plissait clairement. Outre l'enfoncement décrit plus haut, un mouvement de »rentre le ventre se présentait aussi dans la région inférieure homolatérale de l'abdomen. La palpation révélait: 1) une contraction sûre, mais modérée du quatrième segment du grand droit homolatéral (au-dessous de l'ombilic); 2) une contraction des muscles correspondant à la fosse iliaque homolatérale; 3) une tension de l'aponévrose du grand oblique correspondant à la bande décrite qui, encore plus nettement, pouvait être poursuivie jusqu'au bord inférieur du thorax (voir fig. 5). La moitié contralatérale de l'abdomen restait molle.

De ces faits on peut conclure que, chez les malades examinés, *les muscles abdominaux sont innervés par les racines motrices d'une façon tout à fait segmentaire*. Cette innervation ne serait pas si diffuse que l'a proposé OPPENHEIM en faisant valoir que chaque segment des muscles est innervé par tous les segments dorsaux inférieurs (5). Une telle opinion est, à mon avis, sûrement fausse. Quant aux détails de mes expériences il serait possible qu'ils se modifient par des investigations ultérieures. En tout cas, me basant sur mes matériaux, jusqu'à nouvel ordre je serais porté à croire que du côté du *grand droit* les 5^e, 6^e, 7^e et 8^e racines dorsales participent à

l'innervation de la partie au-dessus de l'ombilic, de telle manière que le premier segment du muscle est innervé par D₅, D₆, D₇ et D₈, le second segment par D₆, D₇ et D₈ et le troisième segment par D₇ et D₈ au moins. L'innervation du quatrième segment (la partie au-dessous de l'ombilic) n'est pas soustraite à D₁₀. Comme c'était à supposer, la segmentation n'est pas si simple que chaque segment du muscle est fourni par une seule racine. Il y en a plusieurs, mais probablement une ou deux principales. Il n'est pas, par exemple, vraisemblable que D₁₀ soit une innervatrice principale du quatrième segment du grand droit. Pour cela la contraction était trop faible et des observations cliniques ne parlent pas beaucoup en faveur de cette opinion. Quant aux muscles abdominaux latéraux le *grand oblique* s'innerve au moins par D₇₋₁₀, les fibres passant l'angle entre le grand droit et le bord inférieur du thorax appartenant principalement à D₇ et accessoirement au moins à D₈; celles des 9^e et 10^e côtes (à peu près) principalement à D₈, comme celles des 11^e et 12^e côtes principalement (?) à D₁₀. Vu que la partie inférieure de ce muscle ne peut produire qu'une modification de la tension de l'aponévrose immédiatement au-dessus du ligament de Poupart, il n'est pas très probable qu'elle puisse avoir une grande importance dans la clinique. Le *petit oblique* est probablement innervé principalement par D₁₀.

Quelques mots sur le *transverse* de l'abdomen. Dans ces expériences électriques nous n'avons vu qu'un mouvement de »rentrer le ventre» dans la région inférieure homolatérale de l'abdomen à l'occasion de l'irritation de la 10^e racine; du reste pas d'action bien sûre de ce muscle. Cependant il faudrait retenir que les muscles superficiels par leurs contractions peuvent cacher celles des muscles profonds. Voilà une difficulté pour dépister l'innervation des divers segments du transverse par cette méthode. Par exemple, les segments supérieurs du grand droit étant plus forts que les correspondants du transverse, cela serait peut-être la cause que nous n'avons rien vu des fonctions du dernier muscle dans cette région. Mais nous pourrions espérer que sa partie moyenne — la plus forte — déplaçant l'ombilic juste latéralement et par conséquence faisant de l'effet sur un point, le plus favorable pour réduire l'action principale du grand droit, se manifestera par des recherches ultérieures. Il me semble vraisemblable que l'excitation de

D₉ donnera lieu à une contraction en bande au niveau de l'ombilic avec un déplacement latéral de l'ombilic. Evidemment, c'est là une hypothèse, mais inspirée des résultats de l'irritation de D₈ et D₁₀ et d'un cas clinique (voir chapitre II, Le syndrome moyen).

CHAPITRE II.

Les syndromes abdominaux moteurs.

Pour faire ressortir le fait qu'on peut constater en clinique des symptômes moteurs de l'abdomen, limités aux différentes régions, il m'a semblé pratique de distinguer trois syndromes abdominaux. Le point de repère fut un cas avec de multiples tumeurs médullaires, toutes opérées (15), mais d'un développement tellement exceptionnel qu'on aurait pu rapprocher les divers tableaux cliniques des lésions radiculaires ou médullaires trouvées. Ici le syndrome supérieur dépendait d'une lésion de D₇, le moyen appartenait aux D₈—D₉ et l'inférieur à D₁₀. En proposant cette classification »j'avais espéré qu'on pourrait retrouver ces trois syndromes abdominaux en clinique, et déterminer de plus près leur symptomatologie et leur anatomie pathologique (16). L'exposé suivant donnera les résultats obtenus jusqu'à présent. Le syndrome supérieur comprendrait les cas avec symptômes moteurs du côté du grand droit au-dessus de l'ombilic et du côté à peu près du tiers supérieur de la région latérale de l'abdomen. Le syndrome moyen serait caractérisé principalement par des symptômes moteurs du côté à peu près du tiers moyen de la région latérale de l'abdomen. Le syndrome inférieur recevrait son cachet spécial par des symptômes moteurs du côté du grand droit au-dessous de l'ombilic et du côté de la région inférieure latérale de l'abdomen. Voyons d'abord, si ces syndromes existent en clinique, voyons ensuite, si ces syndromes correspondent aux entités anatomiques, enfin s'il y a concordance ou non des données expérimentales et cliniques.

Le syndrome supérieur.

Observation I (12). En 1912 j'ai décrit le premier cas de ce genre, les symptômes abdominaux étant la conséquence d'une tumeur qui comprimait la septième racine dorsale gauche (voir fig. 8). La malade avait éprouvé de douleurs radiculaires au niveau de D₇ du côté gauche, mais ne présentait pas de troubles objectifs correspondants. Les anesthésies à la suite de la compression de la moelle s'étendaient jusqu'à D₁₀.

Du côté de l'abdomen il existait une crampe tonique de toute la musculature qui ne disparaissait que par exception, mais souvent s'exacerbait à de véritables paroxysmes douloureux. Les mouvements spontanés faisaient défaut. Néanmoins il y avait quelques symptômes localisés à trouver. Lorsqu'on invitait la malade à tousser, on croyait pouvoir constater, à la palpation, une certaine parésie de la plus haute partie du grand droit gauche; mais ce qui se présentait sans le moindre doute, c'était un petit déplacement de la ligne médiane épigastrique du côté droit, tandis que l'ombilic restait en sa position normale. L'examen électrique montrait une diminution de l'excitabilité faradique et galvanique de la plus haute portion du grand oblique gauche. Tous les réflexes abdominaux manquaient.

A l'opération on trouva une tumeur en forme d'une amande (22 mm × 10 mm), située principalement en avant et du côté gauche de la moelle et dont le grand axe passait par derrière de haut-de gauche en avant-en bas-à droit. Cette tumeur qui disloquait et comprimait la moelle étirait fortement la septième racine dorsale gauche qui, en deux fils blancs, l'un à peu près du double calibre de l'autre, traversait obliquement le néoplasme entre le tiers supérieur et moyen de sa longueur.

Observation II (13). Chez un malade, atteint du zona intercostal de la région des D₅ et D₆ du côté gauche avec une hypoesthésie à la douleur de D₆, on observa les symptômes suivants. Si le malade toussait ou s'il parlait, la ligne médiane épigastrique se disloquait du côté droit, tandis que l'ombilic restait immobile. Cette dislocation indiscutablement visible était aussi palpable, le bord médian du grand droit gauche se portant du côté droit à la parole. Du reste rien à noter vis-

à-vis de la motilité des muscles abdominaux. Les réflexes abdominaux étaient intacts.

Observation III (nouvelle). Une méningo-myélite syphilitique chez un homme, âgé de 53 ans et qui entra dans mon service le 21 août 1917. Voici un bref résumé.

Depuis un an des douleurs du mollet droit, à l'ordinaire de nuit, peu à peu s'aggravant et se répandant en dedans de la jambe. Puis, de temps en temps de petites secousses du membre. Vers le décembre 1916 le malade commençait à boiter, la jambe droite étant faible et raide et parfois se pliant subitement. La raideur et la parésie seraient progressives. Depuis janvier 1917 des œdèmes des deux jambes, surtout du côté droit, assez imposants pour faire naître des suppositions de thrombose ou d'une maladie de cœur ou de reins.

Le malade présentait une démarche spasmodique surtout du côté droit, avec une exagération des réflexes tendineux des membres inférieurs et de clonus, avec BABINSKI bilatéral très prononcé et une ébauche du retrait réflexe (PIERRE MARIE-FOIX) des deux côtés. Parésie discutable de la jambe droite avec un peu d'atrophie diffuse. Pas d'ataxie, pas de troubles de la sensibilité des jambes. Il y avait une inversion du réflexe cubital droit. Du reste l'examen du système nerveux ne montrait rien de positif, sauf du côté de l'abdomen.

Dans le décubitus, le malade restant inerte, il n'existait pas d'asymétrie sûre. Quand il toussait et, encore plus nettement, quand il parlait, la ligne médiane épigastrique se disloquait un peu, mais décidément, du côté droit et la partie gauche de la musculature dans l'angle épigastrique s'aplatissait par la contraction de la partie droite. Le malade se relevant où se forçant, le relief du grand droit était un peu moins prononcé au-dessus de l'ombilic du côté gauche. L'ombilic ne se déplaçait pas. A la palpation il n'y avait pas de différence sûre quant à la consistance des muscles. Mais le malade était assez obèse ce qui, d'autre part, ne laissait pas prévoir des résultats exacts d'un examen électrique. Parmi les réflexes abdominaux, l'épigastrique et le supérieur gauche étaient abolis, tandis que tous les autres se présentaient d'une manière indiscutable. Au niveau des D₈₋₉ du côté gauche de l'abdomen se trouvaient quelques hypoesthésies pour toutes les qualités.

WASSERMANN était positif dans le sang, négatif dans le liquide rachidien.

Les œdèmes des jambes, très marqués à l'entrée du malade dans l'hôpital, disparurent à la suite du traitement spécifique (KJ + Hg) après quoi une périostite, d'une longueur d'environ 5 cm et d'une surface rude, se palpa facilement sur le tibia droit. Aussi la démarche s'améliora rapidement.

Observation IV (nouvelle). Une femme, E. N., âgée de 56 ans, de Nyed, Värmland, était sous observation dans mon service du 19 novembre 1918 jusqu'au 26 mai 1919. Quoique le diagnostic d'une tumeur médullaire fut supposé assez tôt, la décision d'une intervention chirurgicale fut remise pour les raisons suivantes. C'était une malade obèse pour laquelle une narcose n'aurait pas été sans danger. Au surplus elle présentait une tumeur hypogastrique dont la nature était incertaine les premiers temps, et une réaction des pupilles discutable en ce qui concernait l'existence du symptôme d'ARGYLL-ROBERTSON. Donc elle fut soumise à un traitement spécifique qui n'eut pas du tout d'influence favorable sur les symptômes nerveux. La malade maigrit et obtint un aspect cachectique qui fit soupçonner une malignité de la tumeur abdominale. Enfin, les troubles nerveux devenus presque insupportables et le diagnostic de myome fixé, elle se décida à l'opération. La localisation de la tumeur médullaire se faisait principalement par les troubles de la sensibilité, ceux de la motilité ne pouvant pas donner la limite supérieure, mais plutôt l'inférieure. La malade succomba 3 jours après l'opération, probablement à cause d'une faiblesse du cœur, tous les signes d'une infection étant absents. L'autopsie vérifia la topographie radiculaire et médullaire des tumeurs enlevées. On constata aussi des myomes de l'utérus. Voici brièvement l'histoire neurologique.

Anamnèse. Vers l'automne 1917 des paresthésies brûlantes et cuisantes de la cuisse, de la jambe et du pied du côté gauche. En peu de temps des hypoesthésies pour le tact, la douleur et le froid. Les mêmes troubles se répandaient sur l'abdomen et la jambe droite, commençant dans le pied, et montaient de telle façon que la limite supérieure avait gagné D₁₂ le 20 novembre 1918, D₇ le 10 décembre et D₆ le 21 décembre. Peu à peu les hypoesthésies devenaient en partie des anesthésies. Les dernières semaines avant le séjour de l'hôpital une paraparésie, plus accentuée du côté gauche et vite progressive, s'installa de telle manière que la marche était presque impossible au milieu du décembre 1918 et que les mouvements volon-

taires étaient absolument abolis en février 1919. Le 21 décembre 1918 on constata que la partie supérieure gauche de l'abdomen était un peu aplatie et passagèrement l'ombilic était un peu disloqué du côté droit. La malade n'éprouvait jamais de vraies douleurs radiculaires, mais des sensations pénibles d'une bande constringente dans la région inférieure du thorax et se plaignait surtout de la raideur, des crampes et des mouvements involontaires des membres inférieurs. Quelquefois des besoins impérieux de miction et de défécation, deux fois une rétention complète des urines. Pas de traumatismes de la colonne vertébrale, pas de fausses couches.

Le 24 mai 1919 *l'état suivant* était établi.

Il y avait une paraplégie spasmodique en extension, fort accentuée. Tous les mouvements volontaires des membres inférieurs faisaient défaut, des retraits involontaires des jambes étaient très fréquents. Grande hypertonie sans différence des deux côtés. Les réflexes rotuliens étaient exagérés, les réflexes achilléens pas très vifs. Pas de clonus. BABINSKI, GORDON et PIERRE MARIE-FOIX positifs des deux côtés, MENDEL-BECHTEREW négatif. Pas d'atrophie bien sûre des jambes. Les troubles de la sensibilité superficielle compromettaient tout ou moins la moitié inférieure du corps jusqu'à et y compris D₆, de telle façon que la limite supérieure était marquée le plus haut par une anesthésie complète pour le tact et la douleur, un peu plus bas pour le froid et la chaleur. Cela du côté antérieur du corps, tandis que du côté postérieur il existait plutôt des hypoesthésies, rangées dans la même manière jusqu'au processus spinosus de la 9^e vertèbre dorsale. La sensibilité profonde était gravement altérée. La malade ne remarquait pas de mouvements extrêmes des orteils, très peu de mouvements des pieds et des genoux, aussi elle ne pouvait pas juger avec certitude, si les jambes étaient pliées ou étendues.

Du côté de l'abdomen on constata: de temps en temps tous les muscles abdominaux étaient pris de crampes toniques plus ou moins fortes. Il n'y avait pas d'asymétries, pas de dislocations de l'ombilic. La malade ne pouvait pas s'élever sans l'aide des bras, elle ne pouvait pas faire rentrer le ventre. A la toux la partie correspondante au grand droit du côté gauche au-dessus de l'ombilic se mettait un peu en relief. Les muscles abdominaux relaxés, on observait une hypotonie indiscutable du grand droit gauche au-dessus de l'ombilic. (Maintes fois, pendant le temps d'observation, quand la malade pouvait encore innerver spontanément ses muscles abdominaux d'une manière moins imparfaite, on ne palpaît qu'une extrêmement faible contraction du grand droit gauche au-dessus de l'ombilic, tandis que celui du côté droit était bien contracté.) Donc, il existait une parésie du grand droit gauche au-dessus de l'ombilic. L'examen électrique des muscles abdominaux ne

donna rien de positif bien sûr. Les réflexes abdominaux étaient tous abolis.

Du côté des bras rien à noter, pas de symptômes cérébraux, sauf ARGYLL-ROBERTSON + ? des deux côtés. La pression du liquide céphalo-rachidien était 150 mm, NONNE-APELT faiblement positif et WASSERMANN négatif. Dans le sang WASSERMANN aussi négatif.

A cause des anesthésies de D₆ la hauteur de la tumeur fut supposée au niveau d'environ D₄. Mais on fit remarquer qu'il devait y avoir une lésion du côté gauche qui devait s'étendre plus bas de manière à pouvoir intéresser au moins les racines motrices des D₅ et D₆ et probablement de D₇.

Voyons le résultat de l'opération le 27 mai 1919 (Dr CLARHOLM). Dans les circonstances citées on commença par enlever l'arc des vertèbres dorsales IV et III, puis V et II. Correspondant à la quatrième vertèbre, une partie de 2 cm 5 de longueur faisait un peu saillir la dure-mère et se distinguait d'un côté par l'absence de pulsations qui se présentaient au-dessus et peut-être au-dessous, de l'autre par une teinte jaunâtre qui contrastait avec la couleur normale. La dure-mère fut coupée dans la ligne médiane. Il était frappant de voir combien peu de liquide s'écoula, tandis que la moelle se poussa entre les bords de la dure-mère de manière à ce qu'il n'y avait pas de pulsations dans toute l'incision. A la suite d'une exploration prudente du côté gauche de la moelle au niveau de l'arc de la quatrième vertèbre une quantité abondante de liquide jaillit après quoi la moelle dans la partie supérieure du champ opératoire retomba, tandis que, dans la partie inférieure, elle resta saillante. Une dislocation de la moelle du côté droit faisait voir, devant et de son côté gauche, une tumeur arrondie de couleur rouge-bleuâtre dont le pôle supérieur se trouvait à la hauteur du bord supérieur de l'arc de la quatrième vertèbre. La tumeur s'étendant plus bas, aussi l'arc de la sixième vertèbre fut éloigné et l'incision durale continuée. De plus, en vue d'un prolongement du néoplasme en avant et côté gauche de la moelle, l'arc de la septième vertèbre fut enlevé. Une tumeur de la grandeur d'à peu près deux pois, située à la face et du côté gauche de la moelle et s'étendant d'un point immédiatement au-dessus de l'issue durale de la cinquième racine jusqu'à un endroit correspondant au milieu des cinquième et sixième racines, fut ôtée facilement. Elle avait

visiblement comprimé la cinquième racine. Puis une tumeur de la grandeur d'une noisette, se trouvant au-dessus de la cinquième et jusqu'à la quatrième racine à leur sortie de la dure-mère et comprimant fortement la moelle, fut énuclée avec plus de difficulté à cause de sa situation en face de la moelle et de son adhérence à la dure-mère. Enfin, encore quelques petites tumeurs, à peu près comme des graines de chanvre, furent extraites en avant de la moelle autour de la cinquième racine et jusqu'à peu près la sortie de la sixième racine de la dure-mère. Les tumeurs éloignées, il resta une partie rude du diamètre d'un pois sur la dure-mère antérieure un peu au-dessus de la cinquième racine. Il n'y avait plus de tumeurs à constater, ni du côté gauche, ni du côté droit, dans tout le champ opératoire.

La narcose finie, l'expérience électrique de la cinquième racine motrice gauche fut poursuivie (voir chapitre I) et l'opération achevée comme de coutume.

La malade semblait d'abord pouvoir survivre, mais peu à peu le pouls alla plus mal et l'exitus arriva le 30 mai.

A l'autopsie on constata l'exactitude de la topographie des racines, décrite plus haut. C'était la cinquième racine motrice qui avait été irritée. On ne trouva plus de tumeurs. Pour donner une idée nette de la relation entre les racines et les néoplasmes je fis un crayon schématique de la préparation (voir fig. 6). C'est une vue antérieure de la moelle. I indique la partie où il reste encore une impression de la tumeur la plus grande, la ligne striée R entoure une partie où la dure-mère est rude ou par sa couleur révèle quelques traces des tumeurs enlevées. Si l'on rapproche le récit de l'opération de cette figure, on verra que les racines motrices D_5 et D_6 sûrement et quelques fibres de D_7 probablement, du côté gauche, ont été exposées à la compression des tumeurs.

L'examen microscopique du néoplasme donna le diagnostic d'un fibrosarcome plexiforme avec des incrustations semblables à de grains de psammome. Les racines motrices des D_5 , D_6 et D_7 du côté gauche et D_5 du côté droit présentèrent l'état suivant: D_5 du côté droit et D_7 du côté gauche étaient tout à fait normales. D_5 du côté gauche montra sur des coupes 1) d'une partie centrale: Les vaisseaux sont fort dilatés. Les tubes nerveux et les gaines lamelleuses sont bien colorés, le tissu conjonctif périfasciculaire et intrafasciculaire est assez évidemment augmenté; 2) d'une partie périphérique, macro-

scopiquement grise: les vaisseaux sont dilatés au maximum. Dans la périphérie du nerf les tubes et les gaines sont à peu près bien distinctes, mais il y a des lacunes d'œdème et une augmentation du tissu conjonctif. Dans le centre, surtout

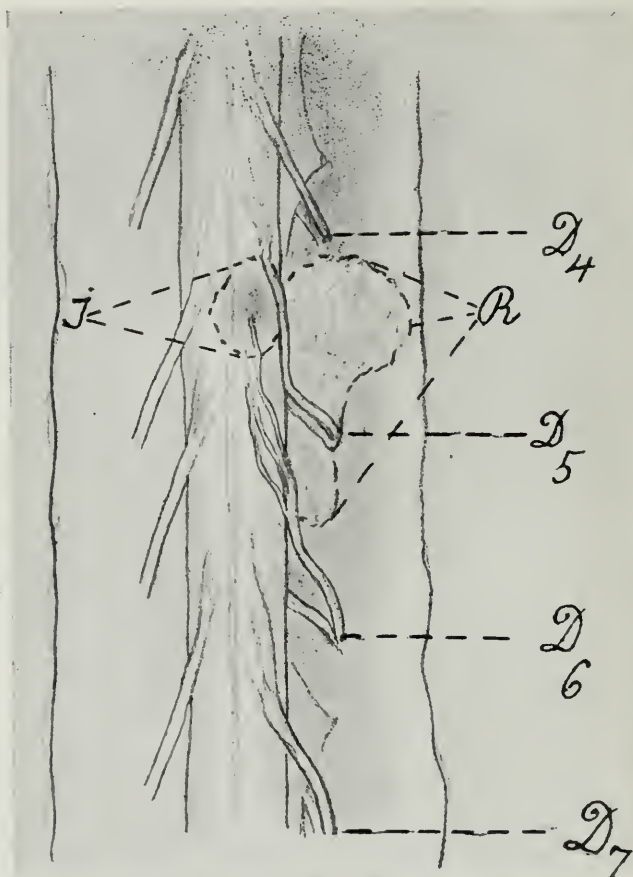


Fig. 6.

autour d'une veine centrale fort dilatée, il se trouve d'une part une désagrégation complètement granulaire des tissus qui ne permet plus une différenciation des éléments originaires, et de l'autre une désagrégation partielle où, en tout cas, quelques tubes restent, quoique un peu grossiers et mal dessinés. D₆ du côté gauche présente une dilatation des vaisseaux et peut-

être quelque augmentation du tissu conjonctif». (Dr O. FORSELIUS, Gothenbourg).

Observation V (9).¹⁾ Une méningo-myélite syphilitique qui fut laminectomée à cause d'un tableau clinique ressemblant encore plus à celui d'une tumeur médullaire. Certes, WASSERMANN était positif dans le liquide rachidien, mais il existe bien de cas opérés où on a trouvé de tumeurs dans ces circonstances. Après des tentatives thérapeutiques avec Hg et KJ le malade préféra une opération explorative.

Un an avant l'entrée à l'hôpital il avait éprouvé, pendant trois semaines, de douleurs au niveau de la D₇ du côté droit. Puis de crampes douloureuses dans la plus haute partie gauche de l'abdomen, visibles au malade et vraisemblablement dépendant de contractions de la plus haute partie du grand droit. Plus tard de douleurs radiculaires de la D₇ du côté gauche. Passons le reste de l'histoire.

Symptômes abdominaux: Dans le décubitus se présentait un aplatissement de la partie supérieure du grand droit du côté gauche. Même à la parole la ligne médiane épigastrique se disloquait du côté droit ce qui était plus prononcé, s'il toussait; l'ombilic alors se déplaçait en haut et un peu à droit. Ces symptômes étaient encore plus nets, si le malade essayait de s'asseoir. Tandis que la partie supérieure du grand droit du côté droit se contractait en fort relief, la région supérieure gauche de l'abdomen s'aplatissait, la ligne médiane épigastrique se courbait avec une convexité du côté droit et l'ombilic se déplaçait en haut et un peu du côté droit. Le malade assis, s'il toussait, les mêmes symptômes de la ligne médiane et de l'ombilic se montraient, mais la partie supérieure gauche de l'abdomen faisait ventre. A la palpation on trouvait une hypotonie de la partie supérieure du grand droit gauche et de la musculature latérale correspondante. Il y avait une diminution de l'excitabilité électrique du grand droit au-dessus de l'ombilic et du grand oblique gauches. Tous les réflexes abdominaux étaient vifs, sauf l'épigastrique et le supérieur gauche qui faisaient défaut aux examens réitérés. Comme, entre autres troubles de la sensibilité, une bande radiculaire, avec une limite supérieure très distincte des D₈₋₉ gauches, était complètement

¹⁾ Au point de vue des troubles moteurs appartenant au syndrome supérieur.

anesthésique, il était probable que la lésion devait intéresser au moins D₇.

Observation VI (14). Une tumeur médullaire avec atropisie, présentant une combinaison du syndrome supérieur et moyen avec prédominance du premier.

Le malade avait été tourmenté d'une douleur radiculaire au bord antérieur inférieur du thorax du côté droit. Pendant ces paroxysmes il se croyait avoir vu des crampes musculaires dans la région supérieure droite de l'abdomen.

Du côté de l'abdomen on ne trouvait rien de pathologique bien sûr, si le malade ne ressentait pas de douleurs radiculaires. Mais à l'occasion de ces crises on constatait de temps en temps des accès de crampes musculaires, nettement localisées. Du côté droit on voyait une contraction du grand droit au-dessus de l'ombilic mettant cette partie du muscle en relief, parfois un jeu de contractions dans la direction des fibres supérieures du grand oblique; mais toujours l'ombilic se déplaçait, pendant ces attaques, en haut et un peu à droite. Les diverses contractions étaient vives, les relaxations des muscles passaient assez lentement. A un degré d'irritation plus haut il existait une défense musculaire, occupant les régions du grand droit au-dessus de l'ombilic, les régions supérieure et moyenne de l'abdomen du côté droit; l'ombilic était déplacé du côté droit de la ligne médiane et celle-ci formait une certaine convexité du côté droit, surtout au-dessus de l'ombilic. Chez ce malade on trouva un artifice pour provoquer les crampes localisées, décrites plus haut. Si le malade tournait la tête, elles s'installaient presque comme un réflexe, et plus fort et plus constamment, s'il la tournait du côté gauche. Parfois même il y avait un spasme rythmique de telle façon que quatre ou cinq contractions de la région supérieure droite de l'abdomen, déplaçant l'ombilic en haut et en droit et diminuant en force, régulièrement alternaient avec le pouls en cas de torsion de la tête, surtout à gauche. Au maximum de ce mouvement les contractions des muscles abdominaux commençaient. Donc, il existait des phénomènes irritatifs, mais pas parétiques de la musculature abdominale.

Constamment les réflexes abdominaux moyen et inférieur étaient tout à fait abolis, tandis que les supérieurs et l'épigastrique étaient très faciles à mettre en évidence.

L'examen électrique donna quelque diminution de l'excitabilité du grand droit du côté droit, aussi au-dessous de l'ombilic.

Les troubles de la sensibilité à la suite de la compression de la moelle montaient comme des hypoesthésies jusqu'au niveau et y compris de D₉.

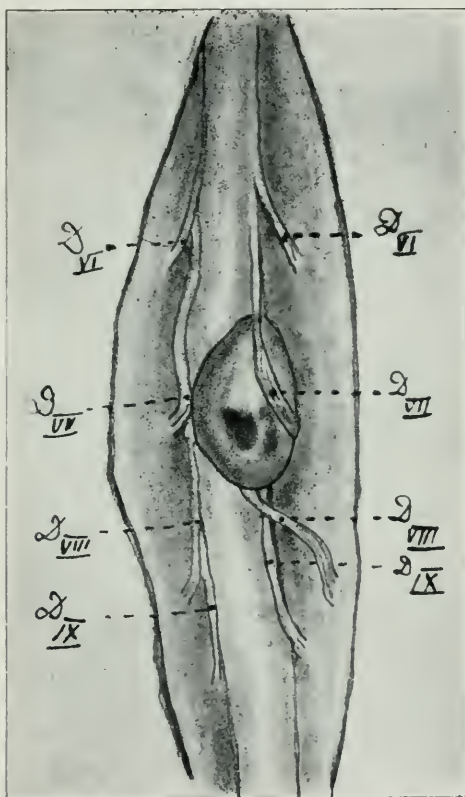


Fig. 7.

A l'autopsie, le sac dural étant ouvert, une tumeur en forme d'une amande en coque, 26 mm de longueur et 17 mm de largeur, surgissait de la surface dorsale et du côté droit de la moelle, bien limitée des tissus environnants et avec de faibles adhérences avec la dure-mère. Sa partie supérieure était d'une teinte jaunâtre, sa partie inférieure kystique. La tumeur se

trouvait juste au milieu entre les racines D_6 et D_8 de telle manière qu'elle enlevait du côté droit la racine sensitive de D_7 qui, aplatie jusqu'à la minceur d'une bande un peu grise et comme tapissée à la tumeur, passait dans une légère courbure au trou de la dure-mère. Celui-ci était en contact avec le bord droit de la tumeur, à la hauteur entre le tiers inférieur et moyen de la hauteur du néoplasme. La racine D_7 du côté gauche passait librement le bord gauche de la tumeur. La racine D_8 du côté droit émergeait entre le pôle inférieur du néoplasme et la moelle, du côté gauche la même racine, comme celles D_6 , étaient indemnes de compression. La racine droite D_8 présentait une teinte normale. La moelle était comprimée et disloquée de façon à former une courbure avec la convexité du côté gauche et en avant. Le crayon schématique ci-joint (fig. 7) que j'ai pris, les organes in situ, voudrait illustrer cette topographie radiculaire. Après l'ouverture de la dure-mère à sa surface antérieure on constata que la tumeur se trouvait juste au point où la racine D_7 droite passait par la dure-mère, de telle manière que les racines sensitive et motrice contenaient la tumeur comme dans un lacet. La racine motrice qui était comprimée par la surface antérieure de la tumeur n'était pas sûrement de couleur pathologique.

En résumé, ces observations démontrent qu'il peut exister des troubles moteurs limités principalement au grand droit au-dessus de l'ombilic et au tiers supérieur de la région latérale de l'abdomen, donc les symptômes qui caractérisent le syndrome supérieur. Leurs variations suivant la nature des lésions, soit irritatives ou paralysantes, et suivant la participation de différents segments musculaires sont illustrées de cette manière. Il y avait une parésie ou une atrophie de la partie supérieure du grand droit dans les observations I (?), III, IV et V, une crampe dans l'observation VI. La ligne médiane épigastrique se disloquait du côté sain à la toux et à la parole dans les observations I, II, III et V (dans le dernier cas aussi à l'élévation du décubitus). Ce symptôme doit dépendre principalement d'une parésie d'une partie supérieure du transverse, le grand oblique ne pouvant pas jouer un rôle y comparable dans cette région. La plus haute portion du grand oblique

présentait une diminution de l'excitabilité électrique dans l'observation I, avait peut-être une influence sur les symptômes dans l'observation V et se manifestait par un jeu de contractions dans l'observation VI. Il va sans dire que ces petits signes ne sautent pas aux yeux, si l'on concentre l'attention sur les membres inférieurs du malade. Comme toujours en clinique, il faut chercher. Mais que les troubles décrits ont existé réellement dans ces cas, c'est maintes fois contrôlé par d'autres personnes compétentes.

Parmi les six observations relatées, trois sont utilisables pour une localisation radiculaire de niveau, une avec des réserves, les deux autres non. Les dernières sont les cas de méningomyélites sans autopsie. L'observation II (le zona) pourrait être discutable, mais ce n'est pas toujours ainsi que les symptômes moteurs associés dépendent de la même lésion que les troubles sensitifs ou les efflorescences. En tout cas, il ne serait pas invraisemblable qu'une lésion des racines D₅ et D₆ pourrait produire une parésie de la partie supérieure du transverse homolatéral. Faisons la revue des trois cas de tumeurs médullaires avec autopsie. Dans l'observation IV on constata une compression considérable de la cinquième et une compression indiscutable de la sixième racine motrice du côté gauche. Probablement, aussi la septième du même côté était un peu intéressée, car de petites tumeurs se trouvaient en face de la moelle jusqu'à peu près niveau de l'issue de la sixième racine de la dure-mère. Mais cela est d'une importance secondaire. Dans ces circonstances on trouva une parésie du grand droit au-dessus de l'ombilic du côté gauche. L'observation I présentait une compression de la septième racine gauche et en clinique, du côté gauche, une parésie discutable du grand droit au-dessus de l'ombilic, une parésie sûre d'une partie supérieure du transverse et peut-être une parésie de la plus haute portion du grand oblique qui montrait une diminution de l'excitabilité électrique. Enfin dans l'observation VI, du côté droit, la septième racine motrice était plus exposée à la compression que la huitième correspondante. En clinique les troubles moteurs de l'abdomen se manifestèrent du côté droit, d'une part en forme de spasmes du grand droit au-dessus de l'ombilic et des fibres supérieures du grand oblique, d'autre part comme une crampe tonique du grand droit au-dessus de l'ombilic et des régions supérieure et moyenne latérales. Dans la première

phase, réalisant le tableau clinique du syndrome supérieur, l'ombilie se déplaçait en haut et un peu à droite, dans la seconde, une combinaison du syndrome supérieur et moyen, l'ombilie était disloqué du côté droit de la ligne médiane. Donc, dans les cas purs, *le syndrome supérieur devrait appartenir aux racines D₅₋₇*.

Voilà, brièvement le résultat de mes études sur ce syndrome là. Cependant, M. S. DAWIDENKOFF, DE KHARKOW (1), en 1916 a publié un article qui contient de très intéressantes observations sur ce sujet. L'auteur s'occupe de l'innervation du grand droit au-dessus de l'ombilie. Il me semble qu'il n'a pas eu connaissance de mes travaux antérieurs.

Les cinq cas sont tous des lésions traumatiques de guerre par coups de feu, établissant une paraplégie avec des troubles de la sensibilité. L'auteur a vu trois cas où D₅ serait le segment le plus haut auquel les troubles de la sensibilité auraient été épargnés. Néanmoins toute la musculature abdominale était paralysée. Dans un cas le sensitif D₆ était le plus haut restant intact. Ici il y avait quelque fonction des premiers segments du grand droit. Enfin, et c'est le plus intéressant, l'auteur décrit un cas avec paralysie du troisième segment du grand droit avec de gros troubles de son excitabilité électrique, tandis que le quatrième segment était paralysé évidemment seulement par l'interruption des voies motrices médullaires et ne présentait pas de modifications des réactions électriques. Les troubles de la sensibilité faisaient supposer une lésion de D₈. De ces observations l'auteur conclut qu'il existe une innervation monoradiculaire de cette manière que D₆ innerve le premier et D₇ le second segment du grand droit, tandis que D₈ et D₉ fournissent le troisième segment. Pour les détails voir dans l'original.

La valeur de ces cas consiste en la constatation clinique d'une dissociation des paralysies du grand droit au-dessus de l'ombilie. Mais malheureusement ils ne permettent pas les conclusions de l'auteur par les raisons suivantes. D'une part il s'agit de lésions traumatiques sans autopsie. Donc il est loin d'être sûr qu'on puisse conclure qu'un segment moteur est intact à cause de l'absence de troubles sensitifs correspondants. D'autre part, l'auteur dans les observations 2 et 3 commet la faute d'annoncer le segment D₅ comme intact, quand il y a des anesthésies jusqu'à et y compris D₆. Au

contraire, la lésion serait à localiser au moins dans D₅ et probablement dans D₄. Donc, il n'est pas surprenant que toute la musculature abdominale est paralysée. Aussi il est sans le moindre doute faux qu'il existe des innervations monoradiculaires des premier et second segments du grand droit (voir Chapitre I).

En fait, les observations de DAWIDENKOFF ne prouvent rien contre les conclusions que devraient permettre les matériaux ici présentés.

Le syndrome moyen.

Le hasard clinique ne m'en donné qu'un seul cas pur.

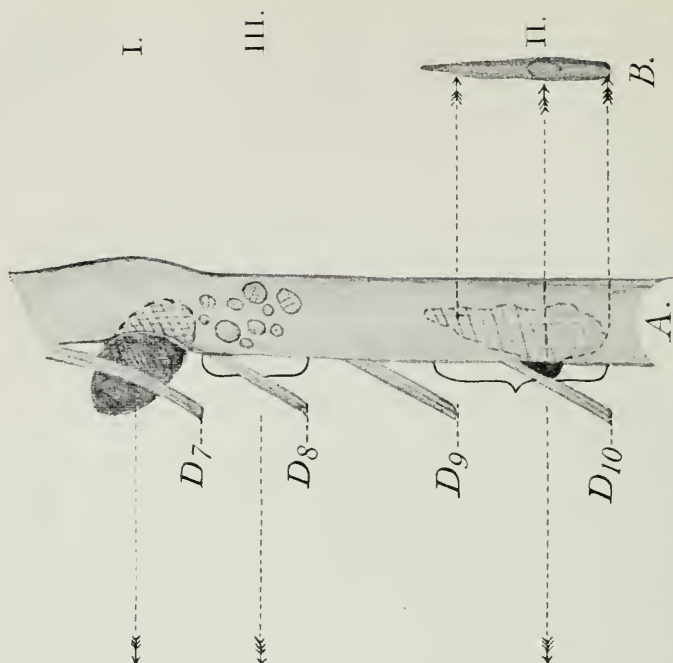
Observation VII (15). Chez la malade figurant dans l'obs. I et dans l'introduction de ce chapitre se montrèrent des contractions involontaires des muscles abdominaux aboutissant à un déplacement de l'ombilic du côté gauche et plus horizontalement qu'en bas. Il y avait une hypoesthésie pour toutes les qualités en forme d'une bande radiculaire d'une largeur à peine de deux doigts au niveau de D₉ du côté gauche. La contraction de la paroi abdominale faisait échouer la provocation des réflexes abdominaux. A l'opération de petites tumeurs, dont aucune plus grande qu'un pois, en face de la moelle au niveau des segments D₈₋₉ (voir la fig. 8). Vraisemblablement c'était surtout la partie moyenne du transverse qui, par ses contractions, disloquait l'ombilic.

Le syndrome inférieur.

Ce syndrome là n'est pas une nouveauté dans la littérature. Ici je passe une analyse des observations de SALECKER (7), SCHWARZ (8), GOLDSTEIN (3) et DAWIDENKOFF (2), les ayant relaté dans un article antérieur (9) et je me borne à citer les conclusions que tire DAWIDENKOFF (2) de ces matériaux. Avec la plus grande vraisemblance, dit-il, le grand droit au-dessous de l'ombilic, dans son innervation polyradiculaire, est innervé principalement par D₁₁ et accessoirement par D₁₂. Quant à l'innervation de la musculature latérale la question n'est pas encore résolue. En tout cas, SALECKER, GOLDSTEIN et DAWI-

Symptômes

médullaires:		radiculaires	
<i>La motilité</i> <i>Les réflexes</i>	<i>La sensibilité</i>	sensitifs	moteurs
Paraplégie en flexion, troubles de la miction.	Anesthésies jusqu'à D ₁₀	Douleurs correspondantes à D ₇ . Rien d'objectif.	Parésie de la plus haute portion du grand oblique et du transverse + du grand droit (?).
Babinski, Oppenheim, Gordon. Retrait réflexe du membre inférieur, contraction de la paroi abdominale, absence des réflexes abdominaux.	Absence d'anesthésies de courpression.	Hypoesthésies correspondantes à D ₉	Dislocation de l'ombilic droit à gauche pendant les crampes
		Hypoesthésie discrète pour la douleur et le froid, correspondante à D ₁₀ —D ₁₁	Contractions et parésie du petit oblique gauche.



A. Vue par derrière. Les tumeurs en face de la moelle sont striées.
B. La tumeur inférieure, vue du côté gauche à droit, épaisseur de 2 mm. 5. I, II et III indiquent la chronologie des trois interventions.

DENKOFF ont vu des troubles moteurs du côté de la région inférieure des muscles latéraux et tous les auteurs ont constaté l'absence du réflexe abdominal inférieur. Voici mes contributions.

Observation VIII (17). Un cas de fracture ancienne de la première vertèbre lombaire, radiographiée, avec paraplégie flasque et troubles génitaux et sphinctériens et avec des hypoesthésies radiculaires des D_{12} et L_1 et des anesthésies de compression jusqu'au niveau des L_3 et L_4 . Opération.

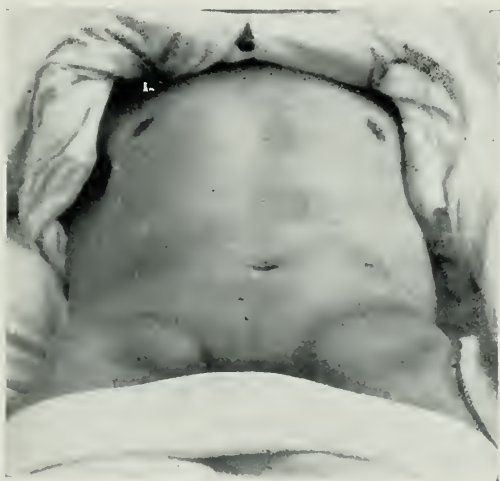


Fig. 9.

Du côté de l'abdomen existaient: une atrophie marquée de la musculature latérale en forme d'une bande d'une largeur d'à-peu-près de 4 cm parallèlement au-dessus du ligament de Poupart des deux côtés, avec DR (voir fig. 9). De plus une hypotonie des deux tiers inférieurs du grand droit gauche au-dessous de l'ombilic. Les réflexes abdominaux supérieurs et moyens étaient présents. A la suite de l'excitation de la peau immédiatement au-dessus du ligament de Poupart des contractions musculaires se présentaient seulement au-dessus de la région atrophiee du côté gauche, du côté droit même celles-ci n'étaient pas bien sûres. Il y avait une hypoesthésie pour toutes les qualités des D_{12} et L_1 , du côté droit et une hypo-

esthésie pour la chaleur de la région correspondante du côté gauche.

A l'opération il était évident que la racine D_{12} droite avait été déchirée par le trauma, tandis que la racine D_{11} restait en continuité.

Cette observation se range aux précédentes des auteurs cités et n'apporte rien de principalement nouveau. Les trois observations suivantes, au contraire, font voir de symptômes du côté du petit oblique sur le premier plan. Ce groupe n'est pas, à ma connaissance, décrit antérieurement.

Observation IX (15). La même malade avec de tumeurs multiples qui livra les premières constatations du syndrome supérieur et moyen.

Il y avait des accès de crampes douloureuses, le plus souvent localisées dans la région inférieure gauche de l'abdomen.

Cette fois des convulsions cloniques déplaçaient énergiquement l'ombilic en bas et du côté gauche; on trouvait même les téguments plissés parallèlement au ligament de Poupart. Dans les intervalles l'ombilic ne reprenait pas sa place normale; au contraire, il marchait en haut et du côté droit de la ligne médiane, ce qui devenait encore plus prononcé, si la malade toussait juste à ce moment. Les réflexes abdominaux n'étaient pas à démontrer. Les troubles de la sensibilité de l'abdomen se limitaient à une très légère hypoesthésie pour la douleur et pour le froid au niveau des D_{10-11} gauches.

L'opération montra une tumeur plate en face de la moelle au niveau de D_{10} , d'une longueur de 24 mm et d'une épaisseur au maximum de 2 mm 5. Une petite partie du néoplasme était située précisément dans l'angle aigu entre la moelle et la dixième racine du côté gauche (voir fig. 8).

Observation X (10) s'agissait d'un malade qui fut opéré, parce qu'on soupçonnait une tumeur médullaire. Il avait éprouvé de douleurs de type radiculaire au niveau de D_{10} gauche et présentait un tableau clinique bien simulant le diagnostic proposé.

Symptômes du côté de l'abdomen. Si le malade toussait ou s'il essayait de s'asseoir, l'ombilic se déplaçait constamment

en haut et du côté droit, ce qu'on interprétait comme une parésie du petit oblique gauche. Si le malade se forçait (comme pour avoir une selle), la moitié inférieure de l'abdomen, surtout du côté droit, faisait saillie presque comme une hernie diffuse. Les réflexes abdominaux supérieurs étaient présents, quoique faibles, les moyens faisaient défaut, de même l'inférieur droit. Au lieu d'un réflexe abdominal inférieur normal du côté gauche on constatait maintes fois, à l'excitation de la peau, que l'ombilic se disloquait en haut et du côté droit, lentement et fortement. Troubles sensitifs en forme d'une bande radiculaire de D₁₀ du côté gauche avec des hypoesthésies pour le froid, la chaleur et la douleur, diminuant en haut et en bas. Du côté droit il y avait des hypoesthésies semblables, mais commençant au-dessous de la bande radiculaire du côté gauche et continuant vers la jambe. Au-dessus du niveau de l'ombilic une hypoesthésie seulement pour le froid et la chaleur avec une limite diffuse à peu près dans D₆. Donc on supposait une méningite séreuse comme complication de la tumeur, soupçonnée au niveau de D₁₀ gauche.

À l'opération pas de tumeur, mais une méningite séreuse circonscrite. C'était vraiment frappant de voir, comment, après l'écoulement de la première grande quantité du liquide et à la suite de la réapparence des pulsations, deux tumeurs kystiques poussaient, pour ainsi dire spontanément, entre l'angle aigu de la moelle et des racines D₁₀ et D₉. Entre elles celle de D₁₀ était décidément la plus grande. Du côté droit de la moelle rien à trouver.

Observation XI (16). Probablement une méningite spinale circonscrite, la malade guérissant sans opération.

Elle sentait un engourdissement, des picotements et des fourmillements de la partie inférieure gauche de l'abdomen, parfois elle avait eu la sensation d'une bande constringente du même endroit.

Symptômes du côté de l'abdomen. Dans le décubitus et lorsque la malade relâchait la paroi abdominale, il n'existait pas d'asymétrie bien appréciable, sauf en ce que le côté gauche était un peu aplati. Si la malade toussait, il n'y avait pas d'asymétrie non plus. Au contraire, si on l'invitait à se relever très peu, on voyait indiscutablement un déplacement de l'ombilic à droite et en haut (comparez les fig. 10 et 11):

était encore plus évident son mouvement dans la direction inverse, par relâchement subit des muscles abdominaux. Tous les réflexes abdominaux étaient très vifs et égaux des deux

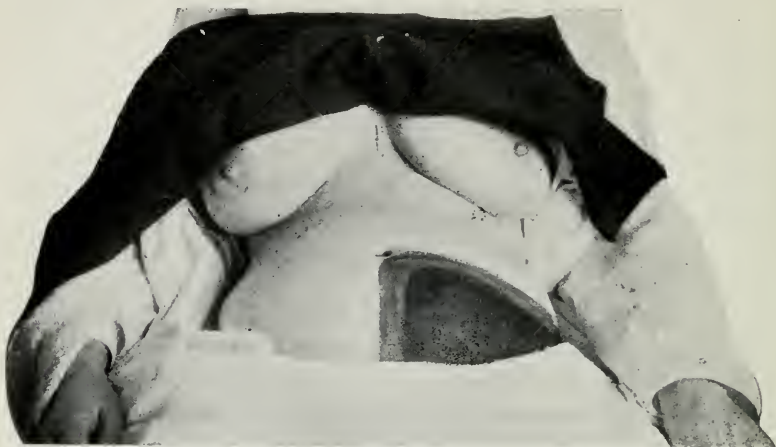


Fig. 10.

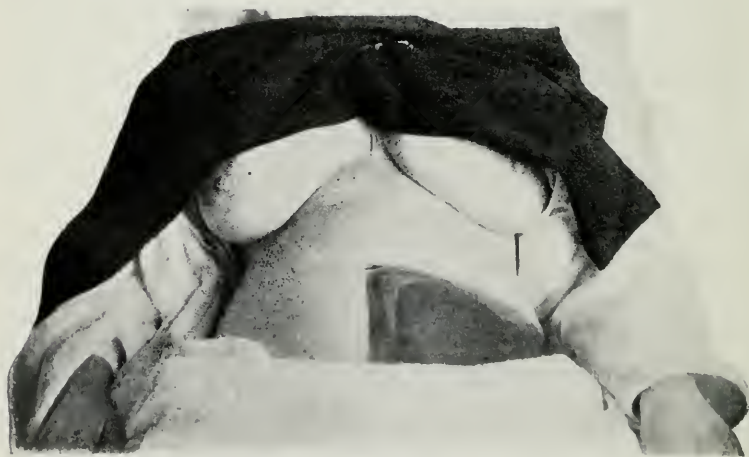


Fig. 11.

côtés, sauf dans la région hypogastrique. Ici, on voyait du côté droit une contraction vive à l'excitation des téguments; du côté gauche le réflexe manquait absolument. La sensibilité était normale excepté pour une partie inférieure gauche, où

toutes les qualités étaient diminuées nettement. Cette hypoesthésie était entourée d'une zone un peu plus vague qui, en tout cas, ne surpassait pas la ligne médiane à droite et le segment D_{10} en haut (voir les fig. 10 et 11).

Ces trois observations ont de commun une parésie du petit oblique, dans l'obs. IX, associée d'une crampe. Le dernier cas en montra d'une manière singulièrement exacte comme cause une tumeur qui comprimait la dixième racine homolatérale et le segment médullaire correspondant. Assez imposante, mais pas tellement probante fut la constatation des deux tumeurs kystiques dans l'angle aigu entre les 10^e et 9^e racines et la moelle, dont la première était indiscutablement la plus grande (l'obs. X). L'obs. XI sans autopsie ne permet pas une localisation exacte du niveau, mais les troubles de la sensibilité ne contredisent point l'interprétation des autres cas, c'est-à-dire que D_{10} en clinique se manifeste comme une innervatrice importante du petit oblique.

Résumons les résultats des onze observations sur les syndromes abdominaux moteurs au point de vue des trois questions dans l'introduction. Peut-on distinguer les trois syndromes en clinique? Il me semble que oui. L'existence de formes mixtes ne le démentit pas, mais l'avenir doit décider, s'il est pratique ou non de les maintenir. Y-a-t-il des entités anatomiques qui leur correspondent? D'après les cas, utilisables en cet égard, le syndrome supérieur dépendrait des D_5-D_7 , le moyen des D_8-D_9 et l'inférieur des $D_{10}-D_{12}$ ($L_1?$).

Enfin, existe-t-il une concordance ou non entre les données cliniques et expérimentales? Pour abréger la disension et présenter les faits d'une manière précise, voilà le tableau ci-annexé. Seulement quelques commentaires. Pour la partie la plus haute du transverse il fut supposé (voir Chapitre I) que les contractions des grands droits au nom de leur force plus grande pourraient supprimer sa manifestation à la suite de l'excitation électrique. Il est probable que ce raisonnement est légitime aussi vis-à-vis des autres régions de l'abdomen. Retenons de plus que l'irritation électrique des racines, poursuivie assez énergiquement, doit donner le maximum de leur pouvoir innervateur, tandis qu'en clinique les symptômes des lésions

Tableau

Contractions par l'excitation électrique des

du premier segment du grand droit. L'ombilic immobile.	←
du premier et du deuxième segment du grand droit. L'ombilic en haut.	←
du grand droit au-dessus de l'ombilic et d'une petite partie de la musculature latérale dans l'angle entre ce muscle et le bord inférieur du thorax. Limite inférieure du dehors en dedans et de haut en bas. Musculature au niveau de l'ombilic molle. L'ombilic en haut et tant soit peu du côté homolatéral.	←
d'une bande (2 à 3 cm) du grand oblique à peu près des 9 ^e et 10 ^e côtes vers l'ombilic. L'ombilic immobile.	aux courants les plus faibles ←
de cette bande accentuée, du grand droit au-dessus de l'ombilic et de la musculature latérale des régions supérieure et moyenne jusqu'à un peu au-dessous du niveau de l'ombilic. L'ombilic plus horizontal qu'en haut du côté homolatéral.	aux courants un peu plus forts ←
de la partie supérieure de l'abdomen (au-dessus de l'ombilic) des deux côtés. L'ombilic en haut.	aux courants trop forts ←
d'une bande (3 à 4 cm) du grand oblique des 11 ^e et 12 ^e côtes en bas, en avant et en dedans. L'ombilic immobile.	aux courants les plus faibles ←
de cette bande accentuée, du grand droit au-dessous de l'ombilic (modérées) et des muscles de la fosse iliaque (mouvements de rentrer le ventre). L'ombilic fortement en bas et en dehors (homolatéralement).	aux courants un peu plus forts ←

comparatif.

racines comprimées par tumeurs: symptômes

D ₆	fortement	→	Observation IV: Parésie du grand droit homolatéral au-dessus de l'ombilic.
D ₆	indiscutablement	→	
D ₇	probablement	→	Observation I: Parésie (?) de la partie supérieure du grand droit homolatéral. Ligne médiane épigastrique du côté sain à la toux, l'ombilic immobile. Diminution de l'excitabilité électrique de la plus haute portion du grand oblique homolatéral.
	seule	→	
	principalement	→	Observation VI: Spasmes du grand droit au-dessus de l'ombilic et des fibres supérieures du grand oblique homolatéralement. L'ombilic en haut et du côté homolatéral. Ou défense musculaire du grand droit au-dessus de l'ombilic et des régions supérieure et moyenne latérales. L'ombilic du côté homolatéral de la ligne médiane, celle-ci convexe du même côté, surtout au-dessus de l'ombilic.
	accessoirement	→	
D ₈		→	Observation VII: Contractions involontaires des muscles abdominaux déplaçant l'ombilic plus horizontalement qu'en bas.
D ₉		→	
D ₁₀	seule	→	Observation IX: Convulsions cloniques et parésie du petit oblique homolatéral. Pendant les crampes l'ombilic en bas et en dehors, dans les intervalles en haut et du côté opposé, surtout à la toux.

radiculaires varient nécessairement dans les divers cas d'après l'intensité et la nature de la lésion. D'autre part, pour les segments musculaires, il faudrait observer que, de toute vraisemblance, ils sont innervés chacun de plusieurs racines. D'où résulte que certes une lésion irritative assez intense pourrait, pour une racine, effectuer une contraction musculaire, peut-être identique à celle survenant à la suite de l'excitation électrique, mais qu'une lésion paralysante d'une seule racine donnerait difficilement des paralysies de la même distribution et de la même intensité (en sens inverse). Ces restrictions faites, il me semble qu'il y a une concordance remarquable et des expériences électriques entre elles et de celles-ci et des constatations cliniques. Et pourtant les résultats sont obtenus chez des individus différents.

Une première conclusion s'ensuit: *Les muscles abdominaux chez l'homme sont innervés d'une façon segmentaire.* Il faudrait un hasard incroyable pour accumuler tant d'observations, toutes contrôlées aussi par d'autres médecins compétents, parlant en faveur de cette théorie. Celle-là n'est pas encore acceptée généralement, mais en marche vers la victoire.

Quant aux suppositions suivantes on pourrait dire qu'elles ne sont pas contestées jusqu'à présent:

1) D_5 participe à l'innervation du premier segment du grand droit;

2) D_6 innerve les segments I et II du grand droit;

3) D_7 a l'influence sur le grand droit au-dessus de l'ombilic et sur la plus haute partie du grand oblique;

4) Il est probable qu'au moins D_6 et D_7 ont une relation avec la plus haute partie du transverse homolatéral;

5) D_8 s'intéresse en premier lieu à une bande du grand oblique passant des 9^e et 10^e côtes vers l'ombilic, mais aussi du grand droit au-dessus de l'ombilic et de la musculature latérale de l'abdomen jusqu'au niveau un peu au-dessous de l'ombilic;

6) D_8 et D_9 seraient les dominantes de la partie moyenne de la musculature latérale;

7) D_{10} est une innervatrice importante du petit oblique et d'une bande du grand oblique s'insérant aux 11^e et 12^e côtes, fait contracter le transverse au-dessous de l'ombilic et a une influence sur le grand droit au-dessous de l'ombilic:

8) D_{11} est l'innervatrice principale du grand droit au-dessous de l'ombilic (selon DAWIDENKOFF);

9) $D_{12}-L_1$ innervent le grand droit au-dessous de l'ombilic et les parties les plus inférieures de la musculature latérale.

Il y aurait un schéma provisoire, encourageant des objections et par conséquent des recherches ultérieures. En tout cas, je me fais un plaisir de constater que les renseignements, fournis jusqu'à présent dans les manuels usuels sur ces questions, sont beaucoup moins fondés sur des faits observés que la plupart des propositions que j'avance.

CHAPITRE III.

Sur les réflexes abdominaux et leur localisation médullaire.

Par deux chemins différents nous sommes arrivés au même résultat. Peut-être trouvera-t-on plus tard que ce n'était pas absolument le même. Mais ce que nous pouvons affirmer déjà c'est que les routes ont convergé et que la direction a été juste. Allons plus loin.

Les deux méthodes employées, l'expérimentale et l'anatomoclinique, ont donné, comme nous l'avons vu, un résultat bien sûr, c'est-à-dire que la musculature abdominale est innervée d'une façon segmentaire chez l'homme, et quelques résultats d'une vraisemblance plus ou moins grande. Jusqu'à nouvel ordre nous les acceptons dans leurs grands traits pour une nouvelle recherche dont les constatations gardent leur valeur, même si les conclusions se modifient. Je veux parler de la localisation des réflexes abdominaux. Il est surprenant qu'on n'ait pas auparavant étudié en détail les effets moteurs à la suite de l'excitation de la peau abdominale. Aussi le travail (11) dont ce chapitre est une analyse, est le premier en ce genre selon MONRAD-KROHN (4). L'omission est surprenante, car si nous possédons des renseignements exacts sur la distribution des contractions musculaires d'une part, d'autre part si nous savons exactement l'innervation radiculaire de ces muscles, nous en

pouvons déterminer les racines motrices engagées. Les racines sensitives, correspondantes aux régions cutanées excitées, étant déjà connues, au moins principalement, il s'ensuit la localisation radiculaire, c'est-à-dire médullaire: une différence de ces deux fonctions, la radiculaire et la segmentaire, n'est pas encore prouvée. Voilà le plan.

Les études de la littérature montrèrent non seulement le besoin de faire une révision de nos idées sur cette question, mais aussi que la technique et la nomenclature vis-à-vis des réflexes abdominaux sont peu uniformes. Pour les détails voir l'article cité.

La technique et la nomenclature pratiquées: Comme indique la fig. 12., les excitations de la peau se faisaient à sept endroits, c'est-à-dire dans l'épigastre immédiatement au-dessous de l'appendice xiphoïde dans la ligne médiane (*le réflexe épigastrique*); dans les hypocondres près au-dessous et parallèlement aux bords inférieurs du thorax (*le réflexe abdominal supérieur*); dans les mésogastres horizontalement au niveau de l'ombilic (*le réflexe abdominal moyen*); dans les hypogastres environ 2 cm au-dessus et parallèlement au ligament de Poupart (*le réflexe abdominal inférieur*). *Excitation minime* et rapide par une aiguille à tricoter. (Si l'on se sert par exemple d'une épingle, la main peut cacher les contractions, parfois discrètes). Examen dans le décubitus et précautions ordinaires pour éliminer les réflexes «psychiques» qui sont extrêmement fréquents à une technique maladroite. L'extension des contractions, parfois contrôlées aussi par la palpation, et les déplacements de la ligne médiane et de l'ombilic furent notés pour chaque cas dans un tableau imprimé.

De cette manière j'ai examiné 700 individus dont 580 tenus au service militaire à l'âge de 20 à 21 ans, et dans l'hôpital de Karlstad 120 malades à l'âge de 2¹/₂ à 68 ans et sans signes de maladies du système nerveux ou de l'abdomen qui pourraient avoir de l'influence sur les réflexes.

De telles recherches sont loin d'être faciles, si l'on tient à évaluer l'effet réel de l'excitation minime — la seule utilisable dans ce cas — et si l'on veut exclure les réflexes d'ordre psychique. D'une part les réflexes abdominaux s'épuisent parfois extrêmement vite — on les voit par exemple une seule fois et les manque à une tentative répétée — d'autre part les réflexes «psychiques» peuvent donner de véritables caricatures. Si plus

que la moitié du côté excité se contracte, une faute technique est la règle. On ne peut jamais procéder par routine. L'objet de l'analyse est trop plastique.

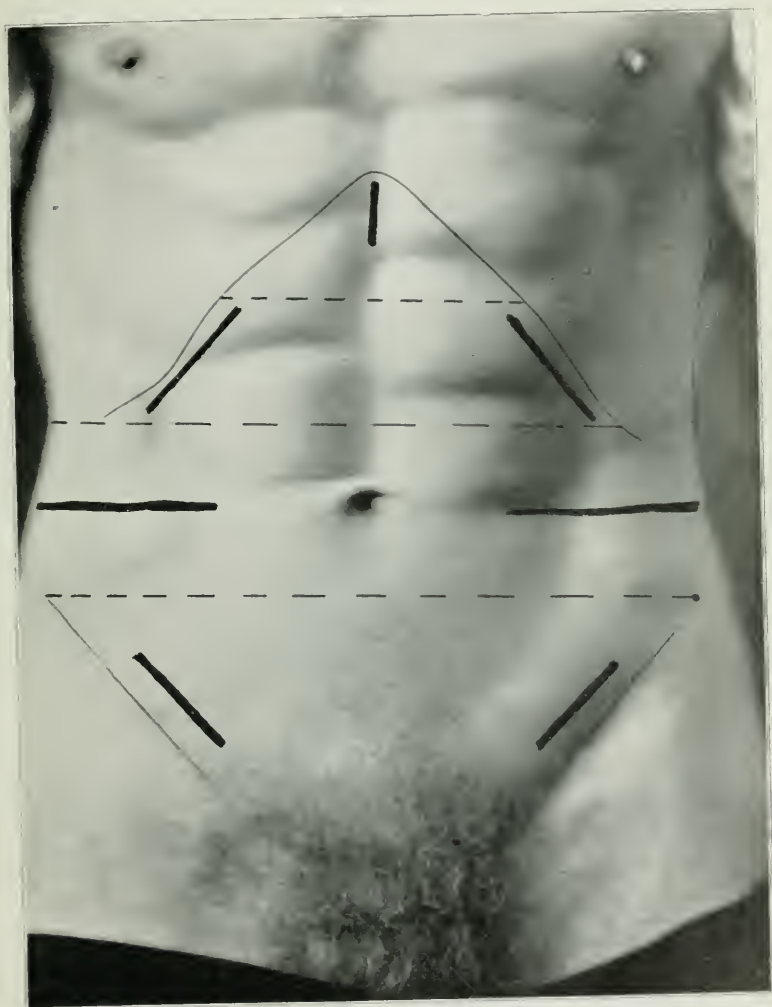


Fig. 12.

Quel fut le résultat de ces investigations?

Le réflexe épigastrique qui faisait défaut dans environ 3 % se présentait comme un enfoncement de la plus haute partie

de l'angle épigastrique et ne s'étendait que deux fois sur l'hypocondre. Je ne peux rien dire de sa localisation médullaire, ni de sa valeur diagnostique.

Le réflexe supérieur ne montrait *jamaïs* de contractions au-dessous de la ligne infracostale (au niveau des 10^{es} côtes) et ne manquait que quatre fois (environ 6%). Il y avait quelques variations de type: dans 40 cas un petit enfoncement de l'hypocondre excité (sans déplacement de la ligne médiane épigastrique ou de l'ombilic); dans 224 cas de plus un déplacement latéral de la ligne médiane épigastrique; dans 295 cas encore de plus un enfoncement de l'épigastre avec une dislocation latérale de l'ombilic; dans 137 cas (environ 20%) la partie supérieure du grand oblique semblait plus active, l'ombilic se déplaçant en haut et en dehors. Souvent on palpaît les deux segments supérieurs du grand droit et une petite partie de la musculature latérale dans l'angle entre ce muscle et le bord inférieur du thorax contractés, tandis que le grand droit contralatéral se disloquait d'une manière passive et l'abdomen du reste était mou. Ces contractions correspondent surtout à la fonction de la 7^e racine motrice sans exclusion de celle de la 6^e. En effet, on avait l'impression que de la part du grand droit la 6^e racine, de la part de la musculature latérale la 7^e racine prédominât. L'excitation de la peau s'opérant le plus bas environ dans D₉, il serait donc à conclure que *le réflexe supérieur est localisé dans D₍₆₎₇₋₉* et facultativement aboli dans le syndrome abdominal supérieur.

Le réflexe moyen était le plus typique et assez simple: dans 696 cas une contraction horizontale en bande ne dépassant pas les limites du mésogastre; dans deux cas de plus une contraction de l'hypocondre ou de l'hypogastre. Le réflexe n'était absent que deux fois (environ 3%). Dans 692 cas un déplacement latéral de l'ombilic, plus ou moins fort. Jamais on ne voyait tout le côté excité de l'abdomen se contracter, au contraire on avait l'impression que c'était presque exclusivement la partie moyenne du transverse qui répondit à l'excitation de la peau. Celle-ci avait lieu dans une région correspondante à la 10^e racine. Cependant, de nos expériences précédentes (Chapitre I et II) il est bien évident que l'impulsion motrice ne peut pas se servir de la même racine motrice, mais d'une autre située plus haut. De l'autre côté, dans l'observation VII des tumeurs au niveau des D₈—D₉ faisaient disloquer l'ombilic

latéralement et les fonctions de D_7 semblent intéresser une région, située trop haut. Donc il serait vraisemblable que *le réflexe moyen est attribuable aux D_8-D_{10} et facultativement absent dans le syndrome moyen.*

Le réflexe inférieur variait plus que les autres et d'une telle manière que les chiffres concernant la fréquence des divers types et qui se trouvent dans l'original n'ont pas de valeur statistique. Voici les exemples: un enfoncement léger seulement de l'hypogastre sans déplacement de la ligne médiane ou de l'ombilic; des contractions un peu plus fortes de l'hypogastre avec de déplacements latéraux de la ligne médiane inférieure, parfois avec le même mouvement de l'ombilic; des contractions de l'hypogastre avec prédominance de l'action du petit oblique; des contractions de la partie supérieure de l'hypogastre et de la partie inférieure du mésogastre avec ou sans déplacements de la ligne médiane ou de l'ombilic; rarement des contractions de la partie supérieur de l'hypogastre et de tout le mésogastre; des contractions seulement du mésogastre avec ses subdivisions. Ordinairement les contractions se montraient plus ou moins céphalement de la région cutanée excitée. En somme: dans 97 % des cas les contractions se rencontrèrent au dessous de la ligne horizontale ombilicale, dans $\frac{2}{3}$ des cas seulement dans l'hypogastre. Dans 28 % des cas une contraction du petit oblique était sur le premier plan, l'ombilic se disloquant en bas et latéralement. Dans 5 cas, dont 2 douteux, (environ 7 %) le réflexe inférieur faisait défaut. Donc, pour la plupart des cas c'était la musculature au-dessous du niveau de l'ombilic qui était intéressée. D'après les auteurs cités dans l'introduction du syndrome inférieur (chapitre II) et selon les expériences de l'auteur cette région semble être innervée principalement par $D_{10}-D_{12}$ ($L_1?$). Cependant, pour quelques cas, même D_9 doit participer dans l'effet moteur. L'excitation cutanée se faisant à peu près dans D_{12} , *le réflexe inférieur serait localisé dans $D_{(9)_{10}}-D_{12}$ ($L_1?$) et peut manquer dans le syndrome inférieur.*

Quelques mots sur l'absence des divers réflexes dans ces recherches. Vraisemblablement les chiffres indiqués ne sont pas exacts, car je n'avais pas l'occasion d'examiner les soldats plus d'une seule fois. Tous les cas négatifs quant aux réflexes supérieur, moyen et inférieur appartiennent à cette catégorie. Aussi 18 des 22 réflexes épigastriques faisant défaut sont du

même groupe. Jamais parmi ces 700 individus, je n'ai trouvé tous les réflexes abdominaux absents simultanément.

De même qu'il y a des *inversions* d'autres réflexes, les réflexes abdominaux, peuvent dans des cas très rares, présenter cette forme étrange. J'en ai observé deux exemples. Dans l'observation X l'ombilic se mettait en haut et du côté droit, quand on cherchait le réflexe inférieur gauche. Le deuxième cas (un mal de POTT) montrait une inversion du réflexe moyen, l'ombilic se disloquant du côté opposé du mésogastre excité. Chez tous les deux le mouvement de l'ombilic se passait d'une manière extraordinaire comme après un laps de temps et d'une façon très paresseuse. Les troubles de la sensibilité étaient les moins prononcés dans les régions cutanées excitées.

Enfin, de l'ensemble de ces investigations nous pourrions tirer une conclusion d'un certain intérêt. Si les résultats des recherches sur les fonctions radiculaires motrices ne sont pas trop incorrects, c'est évident que les dermatomes et les myotomes ne se couvrent pas, les premiers étant situés plus caudalement. Voir par exemple le réflexe moyen où l'excitation de la sensible D_{10} fait contracter D_{8-9} . Et pourtant ici comme dans la partie supérieure de l'abdomen les contractions réflexes semblent en général correspondre à la région cutanée excitée. Pour la partie inférieure de l'abdomen c'est la règle que ces contractions apparaissent plus haut que l'endroit excité; une contraction attribuable seulement aux D_{8-9} peut même se produire à la suite d'une excitation cutanée de D_{12} . Cependant, pour les réflexes on peut supposer que l'impulsion motrice quitte la moelle quelques segments plus haut que l'influx sensitif y entre. Donc, pour la détermination de la topographie des dermatomes et myotomes on ne doit pas se servir des réflexes abdominaux. MONRAD-KROHN (4) s'est opposé à mon impression que la différence pourrait monter à trois segments. Je suis de son avis. Dans les régions où une telle relation est possible à démontrer, il est probable que les dermatomes ne se trouvent que 1 à 2 segments caudalement des myotomes.

En résumé: 1) nous supposons une *localisation médullaire des réflexes abdominaux* de la manière suivante:

le réflexe supérieur principalement dans $D_{(6)7}-D_9$,

le réflexe moyen principalement dans D_8-D_{10} et

le réflexe inférieur principalement dans $D_{(9)10}-D_{12}$ ($L_1?$)

2) *Il existe des inversions des réflexes abdominaux.*

3) *Les dermatomes et les myotomes ne se couvrent pas*, les premiers étant probablement situés 1—2 segments plus caudalement que les derniers.

Considérations générales.

Les questions traitées impliquent des problèmes qui occupent d'autres que les neurologistes. Pour l'anatomiste la segmentation myo-spinale de l'abdomen et la relation entre les dermatomes et les myotomes chez l'homme, pour le physiologiste les effets de l'irritation des racines motrices intra-dure-mère au point de vue de l'irradiation du côté opposé, ne sont pas peut-être sans intérêt. Même au chirurgien se présente un détail de nature théorique. N'est il pas souvent ainsi qu'on a l'impression dans les cas avec défense musculaire localisée, que le malade contracte ces muscles, pas principalement pour se garder de la douleur de la palpation, mais plutôt à la suite d'une sorte de réflexe? En tout cas, c'est un acte inconscient, nous ne pouvons pas en général spontanément présenter de telles contractions partielles de la paroi abdominale. Et le fait serait presque incompréhensible, s'il n'existait pas une segmentation solide myo-spinale. A-t-on fait une recherche détaillée pour comparer la distribution des lésions du péritoine, trouvées à l'opération avec l'extension de la défense? Mais l'opérateur a aussi un autre intérêt plus grand et de nature pratique pour le thème de ce mémoire, celui d'avoir les tumeurs médullaires bien localisées.

Et voilà un but qui devrait pousser les neurologistes à ne plus négliger ces problèmes. Il semble qu'on a trop compté sur les troubles de la sensibilité pour la localisation de niveau et qu'on a trop compté sur une situation des tumeurs en arrière de la moelle ou sur les douleurs radiculaires avec des troubles sensitifs, souvent très discrets. Les symptômes moteurs et réflexes sont plus objectifs que ceux de la sensibilité — il est bon de le répéter. Il faudrait aussi répéter que la majorité des tumeurs *extramédullaires* se trouvent dans la région dorsale de la moelle. Tout cela, n'est-ce pas assez pour essayer de faire le diagnostic du niveau plus précis? La sémiologie

est le fondement sur lequel l'édifice doit être bâti, quand il s'agit de faire un diagnostic. Le grand travail de la neurologie moderne qui offre tant d'exactitude mérite bien d'être pour suivi.

Bibliographie.

1. DAWIDENKOFF, S. N., Les syndromes abdominaux supérieurs et leur localisation spinale, *La Gazette (russe) psychiatrique*, N:o 19, 1916.
2. — — Beitrag zur Lehre von den segmentären Bauchmuskellähmungen, *Zeitschr. f. Neurologie u. Psychiatrie*, Bd. 8; p. 20.
3. GOLDSTEIN, Über segmentäre Bauchmuskellähmungen, *Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk.*, Bd. 38.
4. MONRAD-KROHN, G. H., Om abdominalreflexerne, *Stéenske Bogtrykkeri, Kristiania* 1918.
5. OPPENHEIM, H., Über den abdominalen Symptomencomplex bei Erkrankungen des unteren Dorsalmarks, *Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk.*, Bd. 24., p. 325.
6. — — Lehrbuch der Nervenkrankheiten, 1913, p. 156.
7. SALECKER. Über segmentäre Bauchmuskellähmungen, *Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk.*, Bd. 34, p. 160.
8. SCHWARZ, Über die segmentäre Versorgung des M. rectus abdominis, *Neurol. Centr.-bl.*, Bd. 28, p. 182.
9. SÖDERBERGH, G., Om radikulära buksyndrom, speciellt motoriska, *Svenska Läk.sällsk. Handl.*, Häft 3, Bd. 42. 1916.
10. — — Weiterer Beitrag zur Kenntnis der radikulären Innervation der Bauchmuskeln, *Nord. med. Ark.*, Abt. II, N:o 2, 1917.
11. — — Über die normalen Bauchreflexe und ihre medulläre Lokalisation, *Nord. med. Ark.*, Bd. 50, Abt. II, N:o 7 et *Neurol. Centr. bl.* N:o 7, 1918.
12. — — Über einen oberen abdominalen Symptomenkomplex bei einer operierten Rückenmarksgeschwulst, *Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk.*, Bd. 44, 1912.
13. — — Zona intercostal et symptômes moteurs du côté de l'abdomen, *Acta med. Scandinav.*, Vol. LII, 1919.
14. — — Une nouvelle contribution à l'étude des syndromes radiculaires moteurs de l'abdomen, *Acta med. Scandinav.*, Vol. LII.
15. — — Några ord om lokaldiagnosen af ryggmärgstumörer, *Hygica* 1913 et dans *Berlin. klin. Wochenschr.* 1914, N:o 6.
16. — — Quelle est l'innervation radriculaire des muscles abdominaux?, *Nord. med. Ark.*, 1914. Sect. II. N:o 6 et *Revue neurol.* 1914, N:o 9.
17. — — Till det nedre buksyndromets symtomatologi, *Svenska Läk. sällsk. Handl.*, 1917.

Über Veränderungen im Blute von Meer- schweinchen und Kaninchen hervorgerufen durch Fütterung mit frischer Ochsenmilz.

Von

ALEX. BRINCHMANN.

Die Aufgabe, die dieser Arbeit zu Grunde liegt, ist ein Versuch den Einfluss zu beleuchten, welchen die Einführung von frischer Milz durch den Magen-Darmtractus auf das Blut ausübt.

Dass Milz ohne Nachteil vom menschlichen Organismus aufgenommen und verdaut werden kann, ist längst bewiesen. Auf Grund der Bedeutung für die Beschaffenheit des Blutes, die man schon von alters her der Milz beigemessen hat, sind nämlich recht umfangreiche opotherapeutische Versuche mit Milz betrieben worden, und diese haben durchweg ein sehr weites Indikationsgebiet gehabt, indem das Organ sowohl bei Anämien, als auch bei Chlorosen und Polyglobulien ausser bei einer Reihe Infektionskrankheiten Anwendung gefunden hat. Indessen sind die tatsächlich wissenschaftlich angelegten Versuche in dieser Richtung nicht sehr viele, besonders ist dem Verhalten des Blutbildes wenig Interesse geschenkt worden.

Es ist eigentlich nur das Gebiet der *Milzinjektionen*, wo ein Material vorliegt, welchem wissenschaftliche Bedeutung beigemessen werden kann. So wies DANILEWSKY¹ nach, dass subkutane und intraperitoneale Injektionen von frischem Milz-extrakt eine mehr als 8 Tage fortbestehende Vermehrung der Anzahl der Erythrocyten und der Hämoglobinmenge verursachten. Später haben KRUMBHAAR und MUSSER² diesen Ver-

such wiederholt und zwar mit demselben Resultat, indem sie nach intraperitonealer Injektion von Milzextrakt bereits tags darauf eine merkbare Zunahme der Anzahl der roten Blutkörperchen und des Hämoglobinprozents nachwiesen. Gleichzeitig haben sie bei einem Hunde, der an einer durch Splenektomie verursachten Anämie litt, *Fütterungen* mit bis zu 150 gr. frischer Milz pro Tag vorgenommen, angeblich ohne Einfluss auf die splenoprive Anämie.

Gegenüber diesen intraperitonealen Injektionen von Milz muss man indessen insofern einen kritischen Standpunkt einnehmen, als sie auf Grund der parenteralen Einführung von artfremdem Eiweiss eine Reihe komplizierende Momente in das Experiment hineinziehen, welche die Deutung erschweren. Dies gilt auch, und zwar in noch höherem Grade, von der intravenösen Injektion. Es liegt eine mächtige Literatur vor über die Wirkung, die durch intravenös injizierte Organextrakte ausgeübt wird. Sie wirken alle selbst in kleinen Gaben tödlich und geben sämtlich zuerst Leukopenie, später Leukocytose ab (ICHIKAWA³, GUTMANN⁴, DOLD⁵, ARONSEN⁶, GOLDSCHIEDER und JACOB⁷). Ich habe selbst eine Reihe subkutane und intraperitoneale Injektionen von Milzextrakt bei Meerschweinchen ausgeführt, ohne dass es mir in irgend einem Versuch gelungen ist eine Einwirkung auf das weisse Blutbild nachzuweisen, die man als charakteristisch für die Milz hätte ansehen können.

Es war der Wunsch diese toxischen Wirkungen und anaphylaktischen Symptome, welche die Injektionen von Organextrakten hervorrufen, zu vermeiden, der mich auf den Gedanken gebracht hat den Einfluss der *Milzfütterung* auf das Blut zu beleuchten.

Als Versuchstiere wurden Meerschweinchen und Kaninchen angewendet; leider haben die Verhältnisse, unter welchen ich gearbeitet habe, mich daran gehindert Hunde zu meinen Experimenten anzuwenden. Als Carnivor würde dieses Tier in schätzbarer Weise dazu beigetragen haben die Bedeutung der Resultate zu erhöhen, die mit den beiden erstgenannten herbivoren Versuchstieren erzielt werden konnten. Obschon es a priori als das richtigste angesehen werden muss zu Versuchen dieser Art Organe von einer homologen Tierart zu den Fütterungen anzuwenden, wird es einleuchtend sein, dass einer solchen Forderung nicht entsprochen werden kann auf Grund

der grossen Menge Fütterungsmaterial, das hierfür erforderlich sein würde. Es scheint dies auch nicht gerade notwendig zu sein. Amerikanische Forscher (LEWIS und MARGOT⁸⁾ haben nämlich gefunden, dass die wirksamen Stoffe in der Milz nicht arteigen sind, eine Auffassung die auch dem Eindruck entspricht, den ich bei meiner Arbeit erhalten habe. In sämtlichen Versuchen habe ich daher frische Ochsenmilz angewendet, wobei die äussere Tunica entfernt und die Pulpa mit einem Messer ausgekratzt wurde. Diese breiige Masse wurde darauf mit so viel Wasser oder 0,9 % NaCl-Lösung verdünnt, dass sie sich leicht in eine dickwandige mit einem Gummimundstück armierte Glasröhre aufsaugen liess. Mit dieser Röhre als Sonde habe ich dann bestimmte und abgewogene Mengen Milzbrei dem betreffenden Versuchstier in das Maul einblasen können. Die Tiere gewöhnten sich sehr bald an die Fütterung, zuweilen konnte, besonders bei Kaninchen beobachtet werden, dass die Tiere mit unverkennbarem Verlangen das Maul nach der Sonde ausstreckten. Ich habe niemals bemerken können, dass die Fütterung den Gesamtzustand der Tiere irgendwie in schädlicher Richtung beeinflusst hat.

Ich gehe nun zu meinen eigenen Untersuchungen über, indem ich vorerst ein Kapitel über die Technik einfüge, die ich bei meinen Blutzählungen angewendet habe.

Technik.

Da Untersuchungen über die Schwankungen in den Mengenverhältnissen der Blutelemente innerhalb des Gefässgebietes leicht durch eine Reihe Fehlerquellen beeinflusst werden können, ist es notwendig eine ausführliche Beschreibung von den Methoden und der Technik zu geben, welche angewendet worden sind.

Man ist wohl berechtigt zu sagen, dass die Methoden welche zur Untersuchung der numerischen Verhältnisse der Blutelemente bekannt sind, insofern unvorteilhaft und wenig exakt sind, als sie in weit höherem Grade als andere biologische Methoden ausserordentlich hohe Anforderungen an die Erfahrung des Untersuchers stellen. Gleichzeitig ist man an vielen Punkten auf Abschätzungen nach reinem Gutdünken angewiesen, die nur bei langjähriger Vertrautheit mit der Methodik mit einem gewissen Grade von Sicherheit und Zuverlässigkeit

vorgenommen werden können. Die Technik, die den Untersuchungen in der vorliegenden Abhandlung zu Grunde liegt, ist durch 3-jährige unablässige Arbeit eingeübt und durchgeführt und im Folgenden werden sowohl die Methoden als auch die Berechnung von Fehlerquellen näher besprochen werden.

1. *Das untersuchte Blut.*

Der Blut tropfen, der sowohl zur Untersuchung der Anzahl der Blutkörperchen, als auch zur Bestimmung des relativen Mengenverhältnisses der weissen Blutelemente nötig ist, wurde bis auf wenige Ausnahmen als Kapillarblut vom Ohr des respektiven Kaninchens oder Meerschweinchens entnommen. Beim Meerschweinchen wird man in der Regel durch Wegschneiden eines kleinen Läppchens vom Ohr hinreichend Blut für eine komplette Untersuchung erhalten. beim Kaninchen wurde ein kleiner Schnitt durch eine der kapillaren Venen gemacht, die um die Mittelvene des Ohres netzförmig verzweigt sind. Der zuerst ausströmende Tropfen wurde weggewischt, und es wurde stets darauf geachtet, dass die folgenden Blut tropfen spontan ohne aktiven Druck auf die Umgebungen hervorkamen.

Das Resultat von zahlreichen Blutzählungen, von der ersten Kindheit dieser Technik an bis in die letzte Zeit, hat gezeigt dass die Konstanz des Kapillarblutes so gross ist, dass wesentliche Abweichungen in der Zusammensetzung des Kapillarblutes auf den verschiedenen Körpergebieten nicht vorhanden sind. So hat REINERT⁹ bei täglichen zur selben Stunde ausgeführten Zählungen der roten und weissen Blutkörperchen an neun verschiedenen Punkten des Kapillargebietes eine mittlere Abweichung von nur 1,89 % gefunden. Bei den Kontroll- und Doppelzählungen, die in *meinen* nachstehenden Tabellen zu finden sein werden, wird sich auch zeigen, dass sehr nahe liegende Werte für das Kapillarblut im Ohr des Kaninchens und des Meerschweinchens gefunden wurden, indem die Zahlen stets bedeutend innerhalb des Gebietes des Fehlerprozents liegen.

Die Art der Experimente hat es für mich nötig gemacht, dass die Untersuchungen zu recht verschiedenen Tageszeiten, von 9 Uhr morgens bis 12 Uhr nachts, vorgenommen werden mussten. In den allermeisten Fällen wird man sehen, dass

die gefundenen Werte auch hier einander sehr nahe liegen, ein Befund der den Angaben REINERTS über die Zusammensetzung des Blutes zu den verschiedenen Tageszeiten auch vollkommen entspricht. Bei einer 7 Tage hindurch durchgeführten Untersuchung der Anzahl der Blutkörperchen jede zweite Stunde des Tages und der Nacht fand REINERT nur wenig wesentliche Abweichungen in den Werten. Was die roten Blutkörperchen anbelangt so wurde ein regelmässiges Maximum morgens 8 Uhr und Minimum abends 8 Uhr gefunden, bei den weissen Blutkörperchen waren die respektiven Zeiten mittags 4 Uhr und morgens 6 Uhr (Mensch).

Was speziell die Schwankungen in der Anzahl der weissen Blutkörperchen zu den verschiedenen Zeiten des Tages und der Nacht anbelangt, so liegt eine recht mächtige Literatur über die sogenannte Verdauungsleukocytose vor. Für die allermeisten Arbeiten auf diesem Gebiet gilt indessen, dass die Untersuchungen ohne Berechnung der Fehlergrenzen der Methoden vorgenommen sind, so dass die Angaben nur einen begrenzten Wert erhalten. Dies ist um so mehr der Fall, als die Resultate der verschiedenen Verfasser in starkem Widerspruch zu einander stehen, und da man teils durch vorerwähnte Untersuchungen von REINERT und später bei systematischen Zählungen von ELLERMANN und ERLANDSEN¹⁰ mit grosser Wahrscheinlichkeit eine regelmässige Tages-Schwankung in der Anzahl der weissen Blutkörperchen nachweisen kann, müssen neue Untersuchungen über die Verdauungsleukocytose dies erst berücksichtigen, bevor sie auf beweisführende Kraft Anspruch machen können.

Bei den vorerwähnten 7 Tage hindurch fortgesetzten Selbstuntersuchungen von REINERT wurden die Mahlzeiten zu bestimmten Zeiten eingenommen ohne dass während der ganzen Woche Anzeichen von Verdauungsleukocytose nachgewiesen werden konnten. Was das Tierreich anbelangt, so haben auch weder KLIENEKBERG und CARL¹¹ noch BRINKERHOFF und TYZZER¹² Beweise für eine Verdauungsleukocytose gefunden.

Beim Studium des numerischen Verhaltens der Blutelemente beim Menschen sind in den letzten Jahren, besonders von dänischen Forschern, sehr bemerkenswerte Befunde betreffs plötzlicher und schnell verschwindender Veränderungen in der Anzahl der weissen Blutkörperchen vorgekommen. So meinte KJER-PETERSEN¹³ eine *Inhomogenität* des Blutes gewisser Men-

schen — speziell Frauen — nachweisen zu können, d. h. bei auf einander folgenden Zählungen der weissen Blutkörperchen bot Kapillarblut von demselben Körperteil sehr bedeutende Variationen in der Leukocytenanzahl dar, ein Befund den indessen die meisten späteren Verfasser nicht haben bestätigen können. Dagegen gelang es HASSELBACH und HEYERDAHL¹⁴ (später von ELLERMANN und ERLANDSEN bestätigt) eigentümliche Schwankungen in der Anzahl der Leukocyten bei plötzlichem Übergang aus liegender in stehende Stellung und umgekehrt nachzuweisen.

Es liegt ausserhalb des Rahmens dieser Arbeit bei vorerwähnten Untersuchungen näher zu verweilen. Um eventuelle statische Leukocytenvariationen auszuschliessen sind sämtliche Untersuchungstiere eine Weile vor Beginn des Experiments in einem kleinen hochwandigen Kasten untergebracht worden, und selbst wenn ich keine systematische Untersuchungen ausgeführt habe um die Homogenität im Blute der Tiere festzustellen, haben wie erwähnt alle meine Doppel- und Kontrollzählungen gezeigt, dass wesentliche Abweichungen in der Zusammensetzung des kapillaren Blutes nicht vorkommen.

In ein paar Fällen ist beim Kaninchen neben Kapillarblut eine Probe direkt vom Venenblut (aus der Mittelvene oder der Randvene des Ohres) entnommen. Die Versuche sind zu wenige, als dass ich den wenig ausgesprochenen Variationen von der Zahl im Kapillarblute irgendwelchen Wert beizumessen wage, nur möchte ich erwähnen, dass BECKER¹⁵ bei Untersuchungen über die Anzahl der Blutkörperchen in Venen- und Kapillarblut keine wesentlichen Abweichungen nachweisen konnte, ebenso wie auch GOLDSCHIEDER und JACOB⁷ keine nennenswerten Variationen zwischen der Anzahl der Blutkörperchen in Arterien und Venen sahen. Die letzteren Verfasser finden dagegen regelmässig eine etwas niedrigere Leukocytenzahl im Venenblut als im Kapillarblut.

2. Die Pipetten.

Als Pipetten sind 4 Arten zum Zählen von roten und weissen Blutkörperchen von LEITZ angewendet. Wo die Zeit es erlaubte, wurde so weit es möglich war in jedem Versuch nur eine und dieselbe Pipette angewendet. Wo eine Reihe Zählungen kurz nach einander ausgeführt werden mussten und bei Doppelzählungen, mussten mehrere Pipetten gebraucht

werden. Auf Seite 12, wo Berechnungen über die Fehlerquellen der Zählmethode angeführt sind, und wo sämtliche Pipetten bei derselben Zählung angewendet wurden, wird man sehen, dass die Zahlenwerte für die verschiedenen angewendeten Pipetten innerhalb der Grenzen der Fehlerquellen fallen.

Die Pipetten wurden jedesmal nach dem Gebrauch mit destilliertem oder reinem Wasser und dann mit absolutem Alkohol ausgespült, worauf sie in einer Saugpumpe getrocknet wurden. Es ist notwendig, dass zu Blutuntersuchungen, wo man die Fehlerquelle auf ein Minimum herabzudrücken sucht, nur ganz trockene Pipetten angewendet werden.

Als Mischungsflüssigkeit ist die ganze Zeit über zum Zählen von roten Blutkörperchen 0,9 % NaCl-Lösung, für weisse Blutkörperchen 3 % Essigsäurelösung versetzt mit Methylenblau angewendet worden.

Beim Aufsaugen und der weiteren Prozedur wurden folgende Cautelen beobachtet: Beim Zählen von roten Blutkörperchen wurde die Blutsäule bis zur Marke 0,5 hinaufgezogen, beim Ablesen wurde die Pipette immer in derselben Stellung im Verhältnis zu den Augen gehalten. Beim Zählen von weissen Blutkörperchen wurde die Pipette bis zur Marke 1 mit Blut gefüllt. Beim Aufsaugen der Färbflüssigkeiten, das langsam vor sich gehen muss, wurden die Pipetten in drehender Bewegung gehalten, falls Luftblasen in den Mischungsraum hineinkommen, wird dies die Richtigkeit der Zählung in hohem Grade beeinflussen und es muss von neuem aufgezogen werden. Wenn die Pipetten mit Mischungsflüssigkeit gefüllt sind und der Gummischlauch entfernt werden soll, muss dies vorsichtig und am liebsten mit einem Finger gegen die Spitze der Pipette geschehen um ein Herausgleiten der Flüssigkeit zu verhindern.

3. Die Zählkammer.

Als Zählkammer wurde eine von LEITZ's Fabrikat mit 9 grossen Quadraten, an jeder Seite drei, angewendet. Das dadurch entstehende Quadrat, das also neunmal so gross ist wie das von THOMA ursprünglich konstruierte, ist nur im mittleren Felde zum Zählen von Erythrocyten aufgeteilt, die übrigen acht Felder haben eine gröbere Netzeinteilung, die in hohem Grade das Zählen der Leukocyten erleichtert.

Als Deckglas über der Kammer wurde ein mitteldickes,

geschliffenes Glas angewendet, die ganz dünnen Deckgläser, die einzelnen von LEITZ's Zählkammern beigegeben sind, brechen leicht durch und geben nach meiner Meinung eine weniger gleichmässige Verteilung der Blutelemente ab.

Bevor die Zählkammer gefüllt wird, müssen die Pipetten sorgfältig geschüttelt werden, und zwar in zwei Richtungen, sowohl horizontal als auch vertikal um eine homogene Mischung zu befördern. Nach dem Schütteln wartet man einen Augenblick, bevor die Zählkammer gefüllt wird, und achtet darauf dass im Mischungsraum keine »Strömungen« vorhanden sind. Darauf werden die ersten Tropfen ausgeblasen, bis der Mischungsraum gut $\frac{1}{2}$ gefüllt ist, worauf die Zählkammer gefüllt wird.

Dieser Prozess, der ein sehr wichtiger Teil der Blutuntersuchung ist, ist es sicherlich, der am häufigsten die ausserordentlich irreführenden Resultate veranlasst, welche Anfänger in dieser Technik häufig erzielen. Es ist daher von grosser Wichtigkeit, dass die Füllung der Zählkammer nach einer bestimmten Methode vorgenommen werden kann, und dass nur diese in Serien mit vergleichenden Zählungen angewendet wird. Die Methode zur Füllung der Zählkammer, die ich bei sämtlichen hier besprochenen Blutzählungen angewendet habe, ist von TÜRK¹⁶ empfohlen und wird folgendermassen ausgeführt: Bevor die Zählkammer gefüllt wird, wird aus der Pipette auf jede der vier Ecken der Glasplatte, worauf das Deckglas ruht, ein *kleiner* Tropfen geträpfelt. Das Deckglas wird nun vorerst über die halbe Zählkammer gelegt und die Pipettenspitze wird nach dem Rande des Deckglases hingeführt. Mit Hülfe der Kapillarkraft wird dann der Teil der Zählplatte, der von dem Deckglas bedeckt ist, gefüllt, indem die Blutmischung sich in einer ebenen Schicht zwischen die beiden Glasschichten hineinsaugt. Indem man nun gleichzeitig das Deckglas weiter über die Zählkammer verschiebt und vorsichtig die nötige Flüssigkeitsmenge aus der Pipette zuführt, kann man auf diese Weise eine sehr gleichmässige Füllung des Zählraumes erzielen. Man vermeidet den beliebigen grossen Tropfen, der bald zu klein, bald zu gross für die Kammer ist, und wenn endlich das Deckglas ganz über die Glasplatte geschoben wird, werden die vier kleinen Tropfen es dazu bringen ziemlich fest an der Unterlage festzukleben. Drückt man nun das Deckglas fest an, so wird man sehr leicht

und schnell das Verhandensein der Newtonschen Ringe konstatieren. Keine der nachstehend erwähnten Blutzählungen ist ausgeführt, sofern wo nicht die Newtonschen Farbenringe vorhanden waren.

Ich habe eine lange Erfahrung darin dass die vorerwähnte Methode zum Füllen der Zählkammer konstante und zuverlässige Werte abgibt, und sie zeichnet sich vor der gewöhnlichen Methode besonders durch die Leichtigkeit aus, mit der die Farbenringe zu erzielen sind.¹ Was diese Newtonschen Ringe anbelangt, so gibt es sie in verschiedenen Farbennuancen je nach der Dichtheit, womit die beiden Glasplatten gegen einander anliegen. Schwarze und braune Ringe deuten darauf, dass das Deckglas so zu sagen absolut gegen die Zählkammerplatte anliegt, bei den roten und grünen Ringen ist dies nicht der Fall. Mit der Methode, die ich hier beschrieben habe, wird man schwerlich jemals erreichen die schwarzen und braunen Newtonschen Ringe zu sehen, jedenfalls ist es mir niemals gelungen, indem das Farbenspiel stets zwischen rotgelb und blaugrün gelegen hat. Dass dies indessen keine Beschränkung ist, die die Zählung ungenau macht, davon haben mich wiederholte Kontrollzählungen überzeugt. BÜRKER¹⁷ erwähnt auch hierüber »die Kammerhöhe wird durch Streifen (Farbenringe) 3ter und 4ter Ordnung praktisch gesprochen die verlangte 0,100 mm».

4. Die Zählung.

Beim Zählen der roten Blutkörperchen wurden in jedem Versuch 2 mal 100 kleine Felder gezählt. Nachdem die Felder addiert sind, wird also der Multiplicator in jedem Falle 4000. Durch eine lange Reihe Zählungen hat REINERT gezeigt, dass der wahrscheinliche Fehler beim Zählen von 200 Feldern 1,3009 %, beim Zählen von 400 Feldern 1,1366 % ist. Für gewöhnliche vergleichende Zählungen muss daher eine Anzahl von 200 gezählten Feldern als ausreichend angesehen werden. Zusammen mit den Erythrocyten, die innerhalb des

¹ KJER-PETERSEN, der offenbar keine längere persönliche Erfahrung in der Anwendung dieser Methode hat, verwirft sie ohne weiteres, ohne dass man sehen kann, ob seine Kritik auf einem wirklichen Beweismaterial basiert ist oder nicht. Wenn er daher von TÜRCK, der ja auf dem Gebiet der Blutzählung auch kein Anfänger ist, erklärt, seine Methode gewähre ein prachtvolles Farbenspiel, aber unbrauchbare Präparate, so ruht die Last des Nachweises hierfür auf KJER-PETERSEN. Es dürfte auch bekannt sein, dass dasselbe Prinzip später bei BÜRKERS Zählkammer in Gebrauch genommen worden ist.

Feldes selbst gesehen wurden, wurden in jedem Fall auch die Blutkörperchen mitgezählt, die mit einem Teil ihres Discoplasmas auf dem oberen und linken Quadratstrich lagen.

Um nun den wahrscheinlichen Fehler, der bei jeder Zählung vorhanden ist, nachzuweisen, bin ich nach folgender Formel vorgegangen:

$$W \text{ (wahrscheinlicher Fehler)} = 0,6745 \sqrt{\frac{E (X^2)}{S - 1}}$$

wobei $E (X^2)$ die Summe des Quadrates der Abweichung der Einzelzählungen von der arithmetischen Durchschnittszahl, und S die Anzahl gezählte Reihen ist.

Ich führe als Beispiel folgende Zählung an:

	Anzahl Zellen	Abweichun- gen von der Durch- schnittszahl	Fehlerqua- drat
1ste Reihe ¹	308	+ 2	4
2te „	296	— 10	100
3te „	310	+ 4	16
4te „	310	+ 4	16
5te „	306	± 0	0
Durchschnittszahl	306	Summa 136	

Nun ergibt sich:

$$\text{Der mittlere Fehler} = \sqrt{\frac{136}{5-1}} = \pm \sqrt{34} = 5,831 \text{ Zellen.}$$

$$\text{Der wahrscheinliche Fehler} = 5,831 \times 0,6745 = 3,913 \text{ Zellen.}$$

$$\text{Der wahrscheinliche Fehler in Prozenten der Durchschnittszahl} = 1,28 \, \%$$

Nun ist indessen so, dass diese Berechnung nur den Teil der Fehlerquelle zum Ausdruck bringt, der von der Füllung der Zählkammer und der Zählung der Felder selbst abhängt. Aber

¹ Jede Reihe enthält 2 Reihen à 20 kleine Felder, zusammen für 5 Reihen 200 kleine Felder.

auch auf einem früheren Zeitpunkt der Blutuntersuchung, beim Aufsaugen des Blutes und der Mischungsflüssigkeit, wird eine gewisse Fehlerquelle vorhanden sein, deren Grösse berechnet werden muss. Dies kann teils vor sich gehen durch Ausfindigmachen des Fehlergebietes für eine Reihe Doppelzählungen, teils durch eine Untersuchung desselben Blutropfens mit verschiedenen Pipetten und Nachweis des Fehlerprozents der Durchschnittszahl der Zählungen.

Diese Methoden habe ich beide angewendet, und werde zunächst das Resultat von drei Arten Zählungen mit meinen 4 Pipetten referieren.

	Anzahl Erythrocyten	Abweichungen von der Durchschnittszahl	Fehlerquadrat
1	6,970,000	70,000	49,00000000
2	6,940,000	40,000	16,00000000
3	6,890,000	10,000	1,00000000
4	6,800,000	100,000	100,00000000
Durchschnittszahl	6,900,000		166,00000000

$$\text{Durchschnittsfehler} = \sqrt{\frac{166,00000000}{4 - 1}} = 74383$$

Fehler in Prozenten der Durchschnittszahl = 1,07 %.

	Anzahl Erythrocyten	Abweichungen von der Durchschnittszahl	Fehlerquadrat
1	4,210,000	130,000	169,00000000
2	4,350,000	10,000	1,00000000
3	4,450,000	110,000	121,00000000
4	4,350,000	10,000	1,00000000
Durchschnittszahl	4,340,000		292,00000000

Durchschnittlicher Fehler = 98568.

Fehler in Prozenten der Durchschnittszahl = 2,04 %.

	Anzahl Erythrocyten	Abweichungen von der Durchschnittszahl	Fehlerquadrat
1	5,710,000	110,000	121,00000000
2	5,840,000	20,000	4,00000000
3	5,900,000	80,000	64,00000000
4	5,830,000	10,000	1,00000000
Durchschnittszahl	5,820,000		190,00000000

Durchschnittlicher Fehler = 79582.

Fehler in Prozenten der Durchschnittszahl = 1,36 %.

Der Durchschnittsfehler für diese drei Serienzählungen wird nun nach folgender Formel gefunden:

$$m^2 = \frac{(n_1 \cdot 1) m_1^2 + (n_2 \cdot 1) m_2^2 + (n_3 \cdot 1) m_3^2}{n \cdot p}$$

p = Anzahl Zählungsreihen.

$\left. \begin{matrix} n_1 \\ n_2 \\ n_3 \end{matrix} \right\}$ = Anzahl Zählungen in jeder Reihe,

$\left. \begin{matrix} m_1 \\ m_2 \\ m_3 \end{matrix} \right\}$ = die einzelnen Fehler in Prozenten der Durchschnittszahl

$$m^2 = \frac{3(1,07^2 + 2,04^2 + 1,36^2)}{12 \cdot 3}$$

$$m^2 = 2,38291,$$

$$m = 1,55 \%$$

Der wahrscheinliche Durchschnittsfehler wird also $1,55 \times 0,6745 = 1,2547 \%$. Die entsprechende Zahl REINERTS ist 1,3009 %.

Summiert man jetzt das für die Zählung gefundene Fehlerprozent mit dem für die übrigen Fehlerquellen gefundenen Prozent giebt dies $1,75 + 1,78 = 2,53 \%$ als Mittelfehler für eine komplette Blutzählung — eine Zahl die ganz gut von GRIMSGAARD¹⁸ gefundenen $\pm 2,54 \%$ entspricht.

Schon im Jahre 1883 arbeitete LAACHE¹⁹ mit einem Fehlerprozent von 2,35 %, eine Zahl die zeigt, wie gering die Fortschritte sind, welche unsere Technik auf diesem Gebiete gemacht hat.

Eine ähnliche Serienzählung ist auch was die weissen Blut-

körperchen¹ anbelangt gemacht worden und zwar mit folgendem Resultat:

	Anzahl Leuko- cyten	Abweichungen von der Durch- schnittszahl	Fehlerquadrat
1	16,400	200	40000
2	18,000	1400	1960000
3	15,800	800	640000
4	16,200	400	160000
Durchschnittszahl	16,600		1700000

$$\text{Durchschnittlicher Fehler} \sqrt{\frac{1700000}{4 \cdot 1}} = 752,73.$$

Fehler in Prozenten der Durchschnittszahl = 4,5 %.

	Anzahl Leuko- cyten	Abweichungen von der Durch- schnittszahl	Fehlerquadrat
1	13,100	400	160000
2	14,200	700	490000
3	12,100	1400	1960000
4	14,600	1100	1210000
Durchschnittszahl	13,500		3820000

Durchschnittlicher Fehler = 1128,3.

Fehler in Prozenten der Durchschnittszahl 8,3 %.

	Anzahl Leuko- cyten	Abweichungen von der Durch- schnittszahl	Fehlerquadrat
1	13,400	1200	1440000
2	15,200	600	360000
3	15,100	500	250000
4	14,700	100	10000
Durchschnittszahl	14,600		2060000

¹ Beim Zählen der weissen Blutkörperchen wurden in den verschiedenen Versuchen eine etwas verschiedene Anzahl Quadrate gezählt. Wo sich die Anzahl Leukocyten als unter 10,000 pr. mm³ herausstellte, wurden die sämtlichen 9 grossen Quadrate der Zählkammer (jedes 9 kleine Quadrate enthaltend) gezählt. Wo die Anzahl der Blutkörperchen höher war, habe ich mich in einzelnen Fällen mit einer kleineren Anzahl Quadrate begnügt, jedoch so dass niemals weniger als gegen 1000 Zellenelemente gezählt worden sind.

Durchschnittlicher Fehler 818,97.

Fehler in Prozenten der Durchschnittszahl 5,6 %.

Die Durchschnittsfehler werden hier folgende:

$$m^2 = \frac{3(4,5^2 + 8,3^2 + 5,6^2)}{12 - 3},$$

$$m^2 = 39,61,$$

$$m = 6,29 \text{ \%}.$$

Man muss sagen dass eine Fehlerquelle von 6,3 % beim Zählen von weissen Blutkörperchen relativ niedrig liegt. KJER-PETERSEN¹³ rechnet mit einer Fehlerquelle von ca 8 % und gibt an, dass dies einer sehr grossen Genauigkeit entspricht. HASSELBALCH und HEYERDAHL¹⁴ arbeiten mit einer Fehlerquelle die zwischen 4 % und 6,8 % variiert, während die entsprechende Zahl REINERTS⁹ zwischen 8,4 % und 11,5 % variiert.

Später haben ELLERMANN und ERLANDSEN²⁰ eine eigene Methodik zum Zählen von weissen Blutkörperchen ausgearbeitet, welche bequem und zuverlässig zu sein scheint. Da die Methode von der von mir angewendeten abweicht, werde ich auf dieselbe nicht näher eingehen, sondern nur erwähnen, dass JÖRGENSEN¹⁸ in einer neuerdings herausgekommenen Arbeit den Durchschnittsfehler beim Zählen von ca 150 Leukocyten auf 5 % beziffert — ein sehr hübsches Resultat.

Wie erwähnt habe ich auch eine Reihe Doppelzählungen von roten und weissen Blutkörperchen ausgeführt und die Grenzen des Fehlergebietes zwischen den beiden Zählungen bestimmt. Es wird von Bedeutung sein zu sehen ob das in dieser Weise ausgerechnete Fehlerprozent der Fehlerquelle entspricht, die bei der soeben erwähnten Serienzählung gefunden wurde. Es sind 10 verschiedene Doppelzählungen für sowohl rote wie weisse Blutkörperchen ausgeführt.

Tabelle 1.

	Anzahl Erythrocyten	Durchschnittszahl	Differenz	Differenz in % der Durchschnittszahl
1	6,180,000 6,360,000	6,270,000	180,000	2,9
2	6,120,000 6,090,000	6,100,000	30,000	0,5
3	5,550,000 5,440,000	5,490,000	110,000	2,0
4	5,310,000 5,260,000	5,280,000	50,000	0,9

	Anzahl Erythrocyten	Durchschnittszahl	Differenz	Differenz in % der Durchschnittszahl
5	5,610,000 5,610,000	5,610,000	0	0,2
6	5,510,000 5,450,000	5,480,000	60,000	1,1
7	5,290,000 5,160,000	5,220,000	130,000	2,5
8	5,480,000 5,300,000	5,390,000	180,000	3,3
9	5,230,000 5,320,000	5,270,000	90,000	1,7
10	4,720,000 4,680,000	4,700,000	40,000	0,9

Die Grenze für das Fehlergebiet wird hier

$$= \sqrt{\frac{2,9^2 + 0,5^2 + \dots + 0,9^2}{10 - 1}} = 1,97 \%$$

Tabelle 2.

	Anzahl Leukoeyten	Durchschnittszahl	Differenz	Differenz in % der Durchschnittszahl
1	8,900 8,600	8,750	300	3,4
2	6,900 6,600	6,750	300	4,4
3	7,400 7,400	7,400	0	0
4	6,200 6,500	6,350	300	4,7
5	14,200 15,100	14,650	900	6,2
6	35,400 34,800	35,200	800	2,3
7	29,500 28,300	28,900	1200	4,1
8	12,200 13,300	12,750	1100	8,6
9	34,700 35,700	35,200	1000	2,8
10	40,700 37,800	39,250	2900	7,4

Die Grenze für das Fehlergebiet wird hier:

$$= \sqrt{\frac{3,4^2 + 4,4^2 \dots + 7,4^2}{10 - 1}} = 5,26 \, \%.$$

Aus dem Vorstehenden wird man ersehen, dass die Fehlerquellen, einerlei ob man sie nach der einen oder nach der andern Methode ausrechnet, einander ziemlich nahe liegen. Für das Zählen von roten Blutkörperchen muss man mit einer Fehlerquelle von 2,5 % rechnen — für weisse Blutkörperchen von 5,2—6,3 %. Selbst wenn man hier mit dem Maximalprozent rechnet, entspricht demnach die Technik, die den Untersuchungen dieser Arbeit zu Grunde liegt, den modernen Anforderungen auf Genauigkeit.

Wahrscheinlich würde eine grössere Anzahl Serienzählungen und weitere Doppelbestimmungen im Stande sein das Fehlerquellenprozent mit etwas grösserer Sicherheit festzustellen. Aber erstens sei hier daran erinnert, dass es in einer Arbeit wie diese mit stetig fortschreitenden Blutuntersuchungen die Präzision in jedem einzelnen Experiment ist auf die es ankommt, mehr als auf das Minimum auf welches man durch sorgfältige Serienzählungen sein Fehlerprozent herunterdrücken kann. Zweitens wird sich ausserdem zeigen, dass die Variationen in der Anzahl roter und weisser Blutkörperchen, die nach Milzfütterung erhalten werden, in der Regel beträchtlich ausserhalb der Höchstgrenzen der Fehlerquellen fallen.

Nach dem Fehlergesetz ist bekannt, dass Fehler über 2 mal den Durchschnittsfehler nur in 5 % der gesamten Anzahl Observationen vorkommen. Für die Beurteilung von Schwankungen in der Anzahl der Blutkörperchen muss man daher in nachstehenden Tabellen mit einer normalen Variationsbreite für Erythrocyten von 5 %, für weisse Blutkörperchen von 10—12 % rechnen. Was ausserhalb dieser Grenzen fällt, kann demnach als experimentell hervorgerufene Veränderungen angesehen werden.

5. Differentialzählung.

Wie aus meinen Tabellen hervorgehen dürfte, habe ich gleichzeitig mit dem Zählen der roten und weissen Blutkörperchen in sämtlichen Versuchen eine Untersuchung des relativen Mengenverhältnisses zwischen den einzelnen Formen von

weissen Blutkörperchen vorgenommen. Die Differentialzählung wurde an Trockenpräparaten vorgenommen, ausgestrichen auf Deckgläsern und gefärbt mit May-Grünwalds oder Leischmanns Färbflüssigkeiten versetzt mit einigen Tropfen Giemsa um eine deutlichere Kernstruktur zu erzielen.

In der klinischen Blutuntersuchung wird heutzutage am häufigsten Ausstreichung auf Objektgläsern angewendet. Ich halte diese Art und Weise Trockenpräparate herzustellen für eine schlechte, häufig unzuverlässige Methode, die nur in der Hand eines geübten Hämatologen richtige Resultate gewähren kann. Jeder, der Gelegenheit gehabt hat Objektglaspräparate von technisch weniger erfahrener Seite zu sehen, muss sich sogleich davon überzeugt haben, wie wenig gleichmässig die Verteilung der einzelnen weissen Blutkörperchen ist, je nach der Stelle im Präparat, wo die Zählung vor sich geht. So werden sich die polynukleären Leukocyten vorzugsweise in den Randpartien ansammeln, und eine Zählung der Zellen mitten im Zentrum des Präparats wird aus dem Grunde eine relative Lymphocytose ergeben, die nicht dem wirklichen Sachverhalt entspricht.

Diese Ungelegenheit wird bei den Deckglaspräparaten vermieden, ist jedenfalls hier weniger bemerkbar. Der Blutropfen wird hier inmitten zwischen zwei blankpolierte grosse Deckgläser gelegt, die in dem Augenblick, wo der Tropfen sich zwischen den beiden Gläsern in eine dünne kapillare und sehr gleichmässige Schicht verteilt hat, mit einem schnellen Ruck auseinandergerissen werden. Man wird gleich sehen, dass die Zellenverteilung in einem Präparat dieser Art weit gleichmässiger ist als in den Objektglaspräparaten.

Bei meinen Untersuchungen habe ich in jedem einzelnen Fall 300 oder 250 Zellen gezählt. Selten einmal habe ich mich mit zwischen 200 und 250 Zellen begnügen müssen. Um klarzustellen mit wie grosser wahrscheinlicher Sicherheit eine solche Differentialzählung vorgenommen werden kann, habe ich nachstehend das Fehlerprozent für Zählung von 300 Zellen (resp. 200 Zellen) berechnet. Mit Hilfe eines beweglichen Objektisches habe ich dann das Präparat sowohl an der Peripherie als auch im Zentrum durchstreift und die verschiedenen Zellenelemente in Reihen von 50 Zellen notiert, so dass also in nachstehenden Tabellen in jeder Reihe 50 differentialgezählte weisse Blutkörperchen sind. Bei einer Zählung von 300 Zellen hat man also

6 Reihen à 50 Zellen, und nach den Differenzen zwischen diesen ist dann das Fehlerquellenprozent der Zählung durch eine Methode berechnet, die aus nachstehenden Tabellen hervorgehen wird. Die Fehlerquelle ist nur für die polynukleären Leukocyten und kleinen Lymphocyten berechnet, da die übrigen Zellelemente nur in relativ spärlicher Menge vorkommen.

Abkürzungen:

- P = polynukleäre Leukocyten
 Eo = eosinophile »
 L = kleine Lymphocyten
 St = grosse »
 Mo = mononukleäre Zellen und Übergangsformen
 Ma = Mastzellen
 Va = vakuolenhaltige Zellen (nur bei Meerschweinchen).

P	L	St	Mo	Ma	Summa Zellen
30	16	—	2	2	300
29	18	—	2	1	
31	17	1	—	1	
27	18	1	2	2	
27	17	2	2	2	
30	16	—	2	2	
Durchschnittszahl 29	Durchschnittszahl 17				

Polynukleäre:

Abweichungen von der
Durchschnittszahl

Quadrat hiervon

+ 1	1
0	0
+ 2	4
· 2	4
· 2	4
+ 1	1
	Summa 14

Durchschnittlicher Fehler $\sqrt{\frac{14}{6-1}} = \sqrt{2.83} = 1.68$.

Fehler in Prozenten der Durchschnittszahl: 5.8 %.

<i>Lymphocyten:</i>	Abweichungen von der Durchschnittszahl	Quadrat hiervon
	1	1
	1	1
	1	1
	1	1
	1	1
	1	1
		Summa 6

Durchschnittlicher Fehler $\sqrt{\frac{6}{6-1}} = \sqrt{1,2} : 1,095.$

Fehler in Prozenten der Durchschnittszahl: 6,4 %.

Aus Vorstehendem dürfte hervorgehen, dass beim Durchzählen des Präparats Leukocyten und Lymphocyten mit einer durchschnittlichen Fehlerquelle von ca 6 % gezählt wurden

In derselben Weise wie hier besprochen, wurden 6 Deckglaspräparate differentialgezählt und für die 5 letzten Präparate sind die Fehler in Prozenten der Durchschnittszahlen folgende:

Für polynukleäre Leukocyten: 3,2 %, 10,8 %, 8,2 %, 6,6 %, 3,8 %.

Für kleine Lymphocyten: 4,7 %, 7,1 %, 12,1 %, 9,7 %, 5,1 %.

Die Durchschnittsfehler werden dann nach folgender Formel ausgerechnet:

$$m^2 = \frac{(n_2 \cdot 1) m_1^2 + \dots + (n_6 \cdot 1) m_6^2}{n \cdot p} \quad (\text{siehe Seite 13})$$

$$m^2 = \frac{5(5,8^2 + 3,2^2 + 10,8^2 + 8,2^2 + 6,6^2 + 3,8^2)}{36 \cdot 6}$$

$$m^2 = 53,36.$$

m = dem Durchschnittsfehler beim Zählen von polynukleären Leukocyten = 7,3 %.

$$\begin{aligned} \text{Der wahrscheinliche Fehler} &= 7,3 \times 0,6745 \\ &= 4,89 \%. \end{aligned}$$

$$m^2 = \frac{5(6,4^2 + 4,7^2 + 7,1^2 + 12,1^2 + 9,7^2 + 5,1^2)}{36 \cdot 6}$$

$$m^2 = 63,33.$$

m = dem Durchschnittsfehler beim Zählen von kleinen Lymphocyten = 7,95 %.

Der wahrscheinliche Fehler = $7,95 \times 0,6745$
= 5,34 %.

Es dürfte also hieraus hervorgehen, dass selbst bei einer so feinen Probe wie Ausrechnung der Fehlerquelle nach Zählreihen von 50 Zellen, die durchschnittliche Zählungsfehlerquelle bei Deckglaspräparaten ca 5 % beträgt (mit 300 gezählten Zellen).

Da wie zuvor erwähnt Fehler über 2 mal die Fehlerquelle nur in 5 % vorkommen, kann man in den folgenden Tabellen Variationen im relativen Mengenverhältnis der Leukocyten von über 10 % als experimentell hervorgerufen und nicht von Fehlern in der Technik herrührend ansehen.

Neben der hier erwähnten Methode zur Bestimmung der Fehlerquelle bei Differentialzählungen habe ich auch in 8 Arten Präparaten eine Doppelzählung von zwei Präparaten von demselben Tier unmittelbar nach einander entnommen bewerkstelligt und die Grenze für das Fehlergebiet zwischen diesen bestimmt. Diese Berechnung hat folgende Resultate ergeben (die Zahlen betreffen die Prozente von polynukleären Leukocyten in jedem Präparat. Es sind jedesmal 250 Zellen gezählt).

Tabelle 3.

	Prozente polynukleäre Leukocyten	Durch- schnittszahl	Differenz	Differenz in % von der Durch- schnittszahl
a.	41,60 42,80	42,20	0,60	1,4
b.	34,00 39,00	36,50	2,50	6,8
c.	34,80 34,80	34,80	0	0
d.	33,60 34,50	34,05	0,45	1,5
e.	44,40 42,80	43,60	0,80	1,8
f.	38,00 46,50	42,25	4,25	10,1
g.	44,80 42,00	43,40	1,40	3,2
h.	40,00 36,40	38,20	1,80	4,8

Die Grenze für das Fehlergebiet wird hier:

$$\sqrt{\frac{1,4^2 + 6,8^2 + \dots + 4,8^2}{8 - 1}} = 5,3 \, \%.$$

Man wird finden, dass diese Zahl der bei der vorhergehenden Berechnung gefundenen sehr gut entspricht, so dass die Fehlerquelle, mit der man bei der Abschätzung einer Differentialzählung zu rechnen hat, auch hier abgerundet auf 5 % angesetzt werden kann.

Eigene Untersuchungen.

1. Normales Blut.

Somit gehe ich dazu über meine eigenen Tierexperimente zu besprechen. Zunächst wird in Tabelle 4 das vollständige Blutbild bei normalen Meerschweinchen und Kaninchen nach Fütterung mit Milz und Fleisch erörtert werden. Die Anzahl der verschiedenen Elemente innerhalb des weissen Blutbildes ist hier in Prozenten angegeben, die absoluten Zahlen werden in Tabelle 9 Seite 722 zu finden sein.

a. Veränderungen in der Anzahl der roten Blutkörperchen.

Um bei Untersuchungen wie diese, die sich mit Variationen im Blutbild beschäftigen, Schlussfolgerungen entscheidender Art ziehen zu können, ist es zuerst notwendig klarzustellen, ob bei den angewendeten Versuchstieren ein Blut von konstanter Zusammensetzung vorhanden ist. Ich habe um dies nachzuweisen, in einer Reihe meiner Versuche (1. 2. 5. 8. 9. 14. 18. 19. 20.) Kontroll- und Doppelzählungen ohne Fütterung irgendwelcher Art vorgenommen. Für Versuch 3 und 6 wurden ausserdem die Tiere 2 resp. 1 Tag vor Beginn des Experiments untersucht um Schwankungen von einem Tag zum andern klarzustellen.

Wie aus der Tabelle ersichtlich sein dürfte, fallen die Zahlen für sämtliche Kontroll- und Doppelzählungen innerhalb des Gebietes der Fehlergrenze. Eine Inhomogenität des Blutes im Sinne KJER-PETERSENS scheint demnach bei den hier angewendeten Versuchstieren nicht vorhanden zu sein. (Es ist an dieser Stelle indessen notwendig auf ein eigentümliches Verhältnis in der Versuchsreihe 1—4 aufmerksam zu machen.

Tabel

T i e r	Z e i t	Fütterung	Rote Blutkörperchen	Weisse Blutkörperchen
Kaninchen . . . (1) Gew. 2 750	22/X. 10 Uhr		6 180 000	8 400
	10,30 „		6 360 000	6 700
	(2) 23 X. 7 Nm		6 120 000	8 000
	Kontrolle		6 096 000	8 200
	(3) 24 X. 9 ¹ / ₂ Uhr	Fleisch 7 gr	5 738 000	¹⁾ 9 100
	10 „		5 552 000	²⁾ 6 500
	(4) 25/X. Nm	Milz 7 gr	4 870 000 ¹⁾	8 200
	25 Min. später		5 296 000	9 000
Kaninchen . . . (5) Gew. 2 420	45 „ „		6 096 000	6 650
	1 ¹ / ₂ St. „		4 776 000	—
	(5) 24/X. 6 Nm		5 312 000	¹⁾ 8 900
	6 ¹ / ₂ „		5 560 000	²⁾ 6 700
	(6) 25 X. 9 Uhr	Fleisch 6 gr	5 621 000	6 630
	9 ¹ / ₂ „		5 464 000	7 400
	(7) 26/X. 10 Uhr	Milz 6 gr	5 512 000	6 520
	10,25 „		4 832 000	5 700
	10,55 „		5 480 000	8 500
	(8) 27/X. 9,20 Uhr		5 580 000	6 640
	9,50 „	Milz 10 gr	5 536 000	6 670
	15 Min. später		5 712 000	6 380
	28 „ „		6 088 000	—
	45 „ „		5 720 000	5 900
	1 Stunde „		5 114 000	7 700
	1,15 „ „		4 992 000	8 900
Meerschweinchen (9) Gew. 580	31/X. 10 ¹ / ₂ Uhr		5 224 000	18 200
	11 „	Milz 5 gr	5 388 000	17 300
	11,33 „		4 896 000	13 600
	(10) 6 Nm	Milz 7 gr	5 568 000	22 500
	6,27 „		4 744 000	16 300
	(11) 2 XI. 12 Uhr	Fleisch 7 gr	5 516 000	20 400
Meerschweinchen (12) Gew. 500	12,27 „		5 552 000	19 900
	12,50 „		5 468 000	—
	6/XI. 9,45 Uhr	Milz 4 gr	5 401 000	⁴⁾ 21 500
	10,03 „		4 371 000	14 200
	10,20 „		4 928 000	12 600
	11 „		5 052 000	16 500
	11,15 „		4 940 000	18 900
	11,45 „		5 336 000	—
	(13) 7/XI. 9,35 Uhr		5 228 000	19 900

¹ Aus Kapillargefäßen.² Aus der Randvene.³ Aus der Mittelvene.⁴ Eine kleine Luftblase im Mischungsraum.

Polynukleäre		Kleine Lympho- cyten	Grosse Lympho- cyten	Mono- nukleäre	Mastzellen	Vakuolzellen
Spezial- granu- lierte	Eosino- phile					
36,40	1,60	52,80	5,20	3,20	0,80	—
40,00	1,20	55,60	2,00	2,40	—	—
34,00	2,00	55,00	4,00	4,00	1,00	—
37,00	1,00	52,00	4,00	6,00	—	—
39,60	1,20	48,40	4,00	2,80	4,00	—
37,60	2,40	49,20	3,60	3,60	3,60	—
43,00	0,75	45,75	4,50	4,25	3,75	—
44,00	0,40	42,40	4,80	5,20	2,80	—
51,60	0,80	36,00	4,40	4,80	3,50	—
—	—	—	—	—	—	—
—	—	—	—	—	—	—
—	—	—	—	—	—	—
34,00	2,00	56,00	2,00	4,00	2,00	—
27,50	1,50	60,00	4,00	3,50	3,50	—
28,40	0,67	59,60	3,20	5,60	1,60	—
32,67	—	52,00	5,33	6,67	2,67	—
31,60	—	58,00	3,60	4,80	2,00	—
—	—	—	—	—	—	—
—	—	—	—	—	—	—
37,50	0,50	45,50	5,50	9,25	0,75	—
—	—	—	—	—	—	—
48,80	0,80	42,80	0,80	4,80	2,00	—
50,40	0,80	38,40	2,00	6,40	2,00	—
60,00	—	32,00	2,40	6,00	3,60	—
32,90	2,60	59,88	1,70	2,60	—	0,32
32,00	4,80	56,80	2,00	2,40	—	2,00
37,60	2,00	50,80	2,00	4,80	0,80	2,00
37,50	0,50	54,25	1,75	4,50	—	1,50
49,00	3,00	42,25	1,75	3,25	—	0,75
49,00	3,00	42,25	1,75	3,25	0,75	—
51,25	1,50	41,25	1,00	3,00	—	2,00
48,25	2,50	45,00	0,75	2,25	0,50	0,50
34,00	4,00	53,60	2,00	4,80	0,40	1,20
34,80	2,00	56,80	2,40	3,60	—	1,20
33,60	6,00	54,40	0,40	4,00	0,80	2,00
44,40	2,00	40,40	2,00	8,00	1,20	2,00
38,00	3,25	50,00	0,75	4,50	1,50	2,00
44,80	4,00	44,40	0,80	5,20	—	0,80
42,50	3,50	47,50	1,50	3,00	—	2,00

T i e r	Z e i t	Fütterung	Rote Blut- körperchen	Weisse Blutkörper- chen
Meerschweinchen (14) Gew. 500	10/XI. 9,30 Uhr	Fleisch 4 gr	4 884 000	24 200
	10,00 »		4 932 000	22 500
	10,18 »		5 107 000	22 100
	10,45 »		5 264 000	23 600
	11,15 »		4 936 000	21 500
	12,00 »		4 880 000	—
Meerschweinchen (15) Gew. 590	12 XI. 6,30 Uhr	Fleisch 3—4 gr	5 506 000	21 900
	6,58 »		5 265 000	24 100
	7,23 »		5 232 000	25 400
	7,45 »		5 488 000	—
(16)	13 XI. 7,03 Uhr	Milz 3—4 gr	5 096 000	30 000
	7,25 »		5 025 000	23 900
	7,56 »		4 824 000	22 900
(17)	19 XI. 9,10 Uhr	Milz 3—4 gr	5 220 000	26 900
	9,30 »		4 600 000	26 300
	9,52 »		4 748 000	21 900
	10,25 »		4 904 000	22 800
Kaninchen . . . (18) Gew. 2 390	19 XI. Nm 9,00	Milz 7 gr	6 880 000	14 200
	9,40		6 830 000	15 100
	10,05		6 856 000	12 600
	10,25		6 655 000	11 700
	10,50		7 072 000	14 900
(19)	23 XI. 9,30	Fleisch 7—8 gr	6 544 000	—
	10		6 752 000	14 800
	10,25		6 722 000	15 000
	10,53		7 008 000	12 800
(20)	26 XI. 9,25 Uhr	Milz 17—20 gr	6 024 000	11 900
	9,40 »		6 040 000	12 200
	10,08 »		6 960 000	13 500
	10,40 »		6 120 000	10 800
	11,00 »		5 992 000	11 200
(21)	11,25 »	Milz 17—20 gr	6 184 000	12 400
	11,43 »		5 468 000	—
	12,01 »		¹⁾ 5 292 000	—
	Nm 6,17 »		5 780 000	15 300
Kaninchen . . . (22) Gew. 3 000	Vor der Fütterung	Milz 12 gr	—	6 400
	¹ / ₂ Stunde nachher		—	6 300
	1 »		—	5 300
	2 »		—	6 100
Kaninchen . . . (23) Gew. 1 520	8 »	Milz 3 gr	—	7 800
	Vor Fütterung		—	10 800
	¹ / ₂ Stunde nachher		—	9 100
	1 »		—	8 500
	2 »		—	10 600
	22 »		—	10 700

¹ Bedeutender Blutverlust.

Polynukleäre		Kleine Lympho- cyten	Grosse Lympho- cyten	Mono- nukleäre	Mastzellen	Vakuolzellen
Spezial- granu- lierte	Eosino- phile					
40,50	2,50	49,50	2,00	2,50	2,00	1,00
40,40	6,80	44,40	2,80	3,20	1,20	1,20
43,20	6,00	44,80	1,20	3,60	1,20	—
33,50	3,50	52,50	3,00	4,75	0,75	1,50
42,50	3,50	47,25	1,25	2,50	0,50	2,50
—	—	—	—	—	—	—
57,25	8,75	30,00	1,25	2,00	—	0,75
40,00	4,00	46,00	3,50	4,00	—	1,50
44,75	5,00	38,75	5,50	5,50	—	0,50
—	—	—	—	—	—	—
46,00	8,00	41,50	2,00	2,50	—	—
45,00	6,75	44,25	1,00	2,00	0,50	—
49,75	4,75	39,50	1,00	4,00	0,50	0,50
45,00	3,67	47,33	2,00	2,00	—	—
45,33	7,67	38,33	2,33	5,67	—	0,67
49,67	6,33	38,00	0,67	4,33	0,33	0,67
52,34	6,00	35,34	1,34	4,34	0,32	0,32
53,60	1,20	38,40	1,60	4,40	0,80	—
48,40	2,00	41,60	1,60	5,60	1,60	—
49,50	—	40,50	2,50	4,50	3,00	—
55,34	—	34,00	3,33	4,00	3,33	—
58,00	—	34,00	1,33	3,33	3,34	—
—	—	—	—	—	—	—
39,50	—	49,00	4,00	5,75	1,75	—
39,50	—	47,00	3,50	5,00	5,00	—
40,60	0,40	50,80	2,00	4,20	2,00	—
—	—	—	—	—	—	—
43,00	—	48,50	2,50	4,50	1,00	2 Erythroblasten
36,00	—	52,00	5,00	5,50	1,00	1 „
32,50	—	55,00	2,50	8,00	0,50	1 „
28,00	0,50	56,50	1,50	8,50	5,00	—
—	—	—	—	—	—	—
—	—	—	—	—	—	—
—	—	—	—	—	—	—
31,50	—	50,00	3,50	4,00	4,00	2 Erythroblasten
42,55	—	45,75	3,19	7,45	1,06	—
53,90	0,37	35,32	1,86	6,32	2,23	—
57,48	0,79	30,31	2,76	7,48	1,18	—
51,05	0,48	37,75	2,20	7,04	1,75	—
36,90	0,44	50,21	3,00	6,87	2,58	—
34,82	0,40	54,66	2,83	4,86	2,45	—
44,22	—	45,82	1,59	2,78	3,59	—
36,96	0,43	45,65	2,17	7,83	6,96	—
46,13	0,41	42,45	1,22	3,27	6,12	—
38,89	1,28	44,88	2,13	5,98	6,84	—

T i e r	Z e i t	Fütterung	Rote Blutkörperchen	Weisse Blutkörperchen
Kaninchen . . . (24) Gew. 2 400	28 XI. 9,10 Uhr	Fleisch 10 gr	5 300 000	8 500
	9,50 „		5 232 000	8 500
	10,40 „		5 308 000	9 100
	(25) Nm 5,20 Uhr	Milz 10 gr	5 112 000	10 500
	6,00 „		4 708 000	10 000
	6,25 „		4 500 000	11 400
	30 XI. 9,40 Uhr	Milz 3 gr	5 464 000	25 400
			5 104 000	17 500
			5 264 000	—
	2 XII.		5 328 000	19 700
Meerschweinchen (26) Gew. 530	(27) 5/XII. 10,00 Uhr	Fleisch 3 gr	5 680 000	16 200
	10,45 „		5 688 000	15 200
	11,30 „		5 600 000	17 000
	(28) 7 XII. 9,20 Uhr	Fleisch 4 gr	5 620 000	16 300
	10,00 „		5 800 000	16 100
	(29) 9 XII. 9,15 Uhr	Milz 4 gr	5 888 000	17 000
			6 128 000	14 600
			6 360 000	16 900
			5 800 000	—
	(30) 10 XII. 9,40 Uhr	Milz 4 gr	6 260 000	17 700
			5 648 000	14 000

Das Kaninchen wurde hier durch zwei Zählungen an zwei Tagen für den Versuch eingestellt und zwar mit einer Anzahl roter Blutkörperchen von ungefähr 6 Millionen. Den nächsten Tag (28/X) ist die Anzahl Erythrocyten etwas gesunken, und am Nachmittag des folgenden Tages (29/X) ist die Anzahl bei Beginn des Versuches 4.8 Millionen, eine Zahl die durch Doppelzählung unmittelbar nachher bestätigt wurde. Es lagen in casu keine Anhaltspunkte dafür vor dass das Tier krank war. dagegen kam hier bei der Blutuntersuchung 24 X um 10 Uhr etwas Blutverlust aus der Randvene vor.)

Was nun den Einfluss der Milzfütterung auf die Anzahl der Erythrocyten anbelangt, so wird man finden, dass bei sämtlichen Versuchstieren bis auf zwei sowohl Fütterung mit Milz als mit Fleisch, und unter im übrigen entsprechenden Verhältnissen vorgenommen ist. Aus den gefundenen Zahlen dürfte hervorgehen, dass in dem Einfluss der beiden Fütterungen auf das Blutbild durchweg ein bedeutender Unterschied vorhanden ist.

Polynukleäre		Kleine Lympho- cyten	Grosse Lympho- cyten	Mono- nukleäre	Mastzellen	Vakuolzellen
Spezial- granu- lierte	Eosino- phile					
32,80	2,00	54,40	—	8,40	1,60	—
38,40	1,20	49,20	—	10,00	1,20	—
38,00	2,00	50,00	—	8,60	2,40	—
38,00	0,80	55,00	—	5,60	1,20	—
40,00	1,20	49,20	—	8,80	1,60	—
40,80	—	45,20	—	12,40	—	—
35,60	2,40	52,80	—	6,00	—	2,00
62,00	2,80	35,60	—	1,20	—	1,20
54,00	2,40	39,60	—	3,00	—	0,40
46,80	1,60	46,40	—	2,40	—	2,80
46,50	0,50	48,00	—	3,50	—	1,50
41,80	—	50,80	—	6,00	0,40	1,60
48,00	0,50	47,50	—	2,50	0,25	1,25
48,50	0,50	44,00	—	3,00	—	—
50,00	1,00	45,00	—	2,00	0,50	1,50
49,60	—	42,00	—	3,80	0,40	4,20
58,40	0,80	35,20	—	3,20	—	2,40
48,00	—	46,50	—	2,00	—	3,50
—	—	—	—	—	—	—
44,00	0,40	49,60	—	3,20	0,40	2,40
53,67	—	39,33	—	1,67	0,67	4,00

Die *Fleischfütterung* ergibt in 7 Fällen (3. 6. 11. 19. 24. 27. 28.) nur Veränderungen in der Anzahl der Erythrocyten, die *innerhalb* der Fehlerquellengrenzen fallen. In 2 Fällen (14. 15.) sind die Resultate ausserhalb dieser Grenzen, das eine Mal mit 6 % Zunahme, das andere Mal mit 6 % Reduktion in der Anzahl. Nach 1 von 9 Fleischfütterungen (= 11 %) wird also eine leichte Reduktion in der Anzahl der Erythrocyten ausserhalb der Grenzen der Fehlerquellen erhalten.

Nach *Milzfütterung* fallen in 1 Fall (18) die Variationen in der Anzahl der Erythrocyten innerhalb der Fehlerquellengrenzen, dahingegen in 14 Fällen (7. 8. 9. 10. 12. 16. 17. 21. 25. 26. 30. 4. 20. 29.) ausserhalb derselben. Von diesen ergeben die drei letzten eine Zunahme der Anzahl, und die elf ersten eine Reduktion. Versuch 8 ergibt zuerst Steigerung, dann Senkung. Dies will wiederum sagen, dass nach Milzfütterung in 71 % der Fälle eine nachweisliche Reduktion in der Anzahl der Erythrocyten eintritt. Es hat sein Interesse die einzelnen Versuche und die Grösse der Reduktion, resp. der Steigerung

in der Anzahl der Erythrocyten, die nach der Milzfütterung, ausgedrückt in Prozenten der Zahl vor der Fütterung, zu finden ist, etwas näher anzusehen.

Tabelle 5.

Versuch	Reduktion i %	Steigerung in %
7	12	—
9	9	—
10	14	—
12	19	—
16	6	—
17	12	—
21	12	—
25	12	—
26	7	—
30	10	—
4	(2)	25
8	12	9
20	—	14
29	—	8

Die durchschnittliche Reduktion unter den 11 Fällen in der ersten Spalte wird 11 %, die durchschnittliche Steigerung in der zweiten Spalte 14 % — es ist mit anderen Worten in beiden Fällen eine Abweichung von der Ausgangszahl vorhanden, die weit ausserhalb der Grenzen der Fehlerquellen liegt.

Die in den meisten Fällen nachweisbare Einwirkung auf die Anzahl der Erythrocyten nach einer Milzfütterung ist also eine Reduktion. Die Reduktion tritt nicht konstant ein und ist von ziemlich verschiedener Intensität, sie kann daher vorläufig, nicht als eine konstante biologische Erscheinung angesehen werden, und muss bis weitere Bestätigung vorliegt mit Reservation betrachtet werden. Die Reduktion tritt in der Regel innerhalb der ersten halben Stunde nach der Fütterung ein und ist in der Regel innerhalb zwei Stunden wieder ausgeglichen. Sie findet sich überall innerhalb des venösen Gefässgebietes gleich stark ausgesprochen, ich habe in keinem meiner Versuche Proben von arteriellem Blut genommen, so dass ich nicht in der Lage bin

mich darüber zu äussern, inwiefern die Reduktion auch hier vorliegt. Es wird gleichfalls aus meinen Tabellen hervorgehen, dass ich in sämtlichen Versuchen nur die Anzahl rote und weisse Blutkörperchen bestimmt habe, zu einem Nachweis des Hämoglobingehalts hat es an Zeit gefehlt. Bei Versuchen wie diese, wo die Blutproben mit kurzen Zeitpausen entnommen werden mussten, war es nötig die Untersuchung nach Möglichkeit zu vereinfachen. Ich wählte daher den Ausweg auf eine Bestimmung des Hämoglobingehalts zu verzichten, eine Beschränkung des vollen Wertes des Materials, deren ich mir vollkommen bewusst bin. In ein paar Fällen, die in der vorstehenden Tabelle nicht erwähnt sind, habe ich indessen einige Proben mit SAHLIS Hämatometer vorgenommen, ohne dass es mir gelungen ist deutliche Variationen in der Färbkraft nachzuweisen, selbst da wo nach Milzfütterung eine Reduktion in der Anzahl der Erythrocyten vorhanden war. Dies ist keine isolierte Erscheinung, sondern ist auch früher bei Experimenten anderer Art über rasche Schwankungen in der Anzahl der roten Blutkörperchen nachgewiesen. So haben AUSTONI und TEDESCO²¹ nach Adrenalininjektionen bei Hunden eine Verminderung der Anzahl der Erythrocyten ohne entsprechende Senkung des Hämoglobingehalts gefunden, und BERTELLI, FALTA und SCHWEEGER²² haben gleichfalls bei Adrenalineinspritzungen bei Hunden selbst bei Vermehrungen der Anzahl der Erythrocyten bis auf 100 % nur eine geringe Steigerung des Hämoglobinprozents gefunden.

Wie aus Tabelle 4 zu ersehen sein wird, ist die Reduktion in der Anzahl der Erythrocyten, die ich den meisten Fällen nach Milzfütterung gefunden habe, in 3—4 Fällen nicht vorhanden. Auf die Fütterung folgt hier sogar eine Vermehrung der Anzahl der roten Blutkörperchen. (Siehe Versuche 4, 8, 20. und 29.). Diese Zunahme in der Anzahl findet in allen Fällen zu demselben Zeitpunkt nach der Fütterung statt, wo sonst die Reduktion sich geltend zu machen pflegt, und sinkt dann wieder in Versuch 4, 20 und 29 auf die Ausgangszahl, während sie in Versuch 8 nach Verlauf von reichlich einer Stunde von einer Reduktion von 12 % gefolgt ist. Einstweilen bin ich nicht im Stande mich über die Ursache dieser anscheinend paradoxalen Reaktion zu äussern.

Noch eigentümlicher wird diese Polyglobulie nach Milzfütterung dadurch, dass sie keine spezifische Reaktion bei dem

betreffenden Tier ist. In sämtlichen hierhergehörenden Fällen, ausgenommen in Versuch 4, habe ich nämlich bei Wiederholung der Milzfütterung oder bei einer früheren Fütterung, das gewöhnliche Verhältnis mit einer Erythrocytenreduktion weit ausserhalb der Fehlerquellengrenzen gefunden. Auch die Grösse der Dosis scheint nicht die Ursache der Polyglobulie zu sein. In Versuch 20 ist freilich die Vermehrung in der Anzahl der Erythrocyten nach einer grösseren Dosis als der gewöhnlichen (17—20 gr) aufgetreten, aber bei Wiederholung der Fütterung, ca 2 Stunden nachher, tritt sehr eklatant die normale Reduktion ein. Es wird demnach notwendig die Lösung der Frage anstehen zu lassen. Möglicherweise werden spätere Untersuchungen mit einem grösseren Material ein gesetzmässigeres Verhältnis auf diesem Gebiet an den Tag bringen können. Was Versuch 20 anbelangt, so ist es von Interesse zu bemerken, dass die paradoxe Erythrocytenreaktion von einer ungewöhnlichen Reaktion innerhalb des weissen Blutbildes begleitet ist, ein Verhältnis das im Folgenden näher besprochen werden wird.

b. Veränderungen im weissen Blutbild.

Wie aus Tabelle 4 hervorgehen dürfte, wurden auch Kontroll- und Doppelzählungen der weissen Blutkörperchen ausgeführt um die *normale Variationsbreite* klarzustellen (siehe Versuche 1. 2. 5. 8. 9. 14. 18. 20.). In nachstehender Tabelle ist die Reduktion oder die Steigerung in der Anzahl der Leukocyten bei mit wechselnden Zeitintervallen¹ entnommenen Proben in Prozenten der Ausgangszahl angegeben.

Tabelle 6.

Kontroll- und Doppelzählungen	% Reduktion	% Vermehrung
1	20	—
2	2	—
5	24	—
8	0	—
9	5	—
14	7	—
18	—	6
20	—	3

Durchschnittszahl 11 % Durchschnittszahl 5 %

¹ Von 2 bis 40 Minuten.

Von diesen 8 Kontrollzählungen liegen also 6 innerhalb der Fehlerquellengrenze, 2 bedeutend ausserhalb derselben. In Versuch 5 ist die erste Probe als Doppelzählung aus Venenkapillaren am Ohr, die andere aus der Randvene entnommen, ein Verhältnis das möglicherweise die augenfällig ausgesprochene Differenz in den Leukocytenzahlen erklären kann. Das gleiche wird man aus Tabelle 4 in Versuch 3 ersehen, wo gleichfalls die Leukocytenzahl im Kapillarblut höher ist als im Venenblut. Die vorliegende Literatur gewährt wenig sichere Anhaltspunkte in Bezug auf das Verhältnis zwischen dem Leukocytengehalt der Kapillare und dem der Venen. Nimmt man die Arbeiten der letzten Jahre zur Hand, so sind die Angaben über die Leukocytenmenge in Kapillar- und Venenblut ziemlich widersprechend. BECKER¹⁵ gibt an, dass sich kein konstanter Unterschied nachweisen lässt, seine Zählungen von den beiden Gefässgebieten fallen teils zusammen, teils zeigen sie Abweichungen nach beiden Seiten hin. HASSELBALCH und HEYERDAHL¹⁴, die mit einer sehr hübschen Technik arbeiten, kommen bei Untersuchungen über die statischen Leukocytenreaktionen zu denselben Resultaten. Dagegen finden sich bei GOLDSCHIEDER und JACOB⁷ nach Injektion von Organextrakten beständig Zahlen, die auf eine niedrigere Leukocytenzahl in Venen als in den Kapillaren deuten. Dass die Anzahl der Blutkörperchen an den verschiedenen Stellen des Kapillargebits gleich ist, hat wie erwähnt REINERT bei 9 Zählungen von Truncus und Extremitäten gezeigt.

Da in dieser Arbeit nur Kapillarblut untersucht ist (ausgenommen in Versuch 3 und 5) sind insoweit die vorerwähnten Reflektionen hinfällig, und es dürfte am richtigsten sein sämtliche Zahlen in vorstehender Tabelle als gleichwertig zu rechnen. Es zeigt sich dann ferner, dass die Durchschnittszahl für die Leukocytenvariationen innerhalb der Fehlerquellengrenzen fällt.

Somit gehe ich dazu über die Schwankungen der Leukocytenzahlen nach *Fleischfütterungen* zu erörtern. Das Resultat der Zählungen wird aus nachstehender Tabelle hervorgehen, nach wie vor als prozentweise Reduktion oder Vermehrung im Verhältnis zur Ausgangszahl berechnet.

Tabelle 7.

Fleischfütterung	% Reduktion	% Vermehrung
3	30 ¹	—
6	—	12
11	2	—
14	4	—
15	—	16
19	14	—
24	—	7
27	—	4
28	0	—
Durchschnittszahl 12 %		Durchschnittszahl 10 %

Von 9 Fleischfütterungen zeigen also 4 eine durchschnittliche Reduktion der Leukocytenzahl von 12 %, 4 eine durchschnittliche Vermehrung von 10 %, und 1 keine Abweichung.

Da beide Durchschnittszahlen immer noch innerhalb der Grenzen der Fehlerquellen fallen, kann man aus dem vorliegenden Material schliessen, dass sich nach Fleischfütterung bei Kaninchen und Meerschweinchen keine sichere Veränderungen in der Anzahl der Leukocyten nachweisen lassen.

Betrachtet man endlich die entsprechenden Verhältnisse nach *Milzfütterung*, so wird man finden, dass die Variationen in den Leukocytenzahlen vor und nach der Fütterung sowohl grössere Ausschläge als auch grössere Konstanz zeigen, als bei den Kontrollzählungen und nach Fütterung mit Fleisch der Fall war. Die Abweichungen sind hier, wie in den beiden vorstehenden Tabellen, nach der maximalen Abweichung berechnet, ohne Rücksicht darauf ob diese in den verschiedenen Versuchen auf denselben Zeitpunkt nach der Fütterung fällt.

Tabelle 8.

Milzfütterung	% Reduktion	% Vermehrung
4	20	—
7	12	—
8	12	—
9	21	—
10	28	—
12	31	—
16	24	—
17	18	—
18	22	—
20	11	—

¹ Kapillar- und Venenblut.

Milzfütterung	% Reduktion	% Vermehrung
22	17	—
23	21	—
25	—	9
26	31	—
30	21	—

Durchschnittszahl 21 %

Von 15 Milzfütterungen zeigen also 14 eine durchschnittliche Reduktion der Leukocytenzahl von 21 %, in einem Fall ist eine Vermehrung von 9 % vorhanden.

Ein Vergleich zwischen dem Verhältnis bei Milz- und Fleischfütterung gibt folgendes Resultat: Nach Fleischfütterung tritt in 44 % der Fälle eine Reduktion in der Leukocytenanzahl *innerhalb* der Fehlerquellengrenzen, nach Milzfütterung in 93 % eine Reduktion *ausserhalb* derselben ein.

Hiernach hat sich also herausgestellt, dass eine *Milzfütterung bei Kaninchen und Meerschweinchen in den meisten Fällen von einer in der Regel gleichzeitig vorkommenden Reduktion in der Anzahl roter und weisser Blutkörperchen gefolgt ist*. Wir werden im Folgenden sehen, wie sich die einzelnen Elemente innerhalb des weissen Blutbildes bei dieser Reduktion verhalten.

Zur Beleuchtung dieser Frage wird es notwendig sein die Zahlen in Tabelle 4 und in der nachstehenden Tabelle (Seite 722) gegen einander zu halten.

Aus Tabelle 4, wo das *relative* Mengenverhältnis der verschiedenen weissen Blutelemente angegeben ist, wird man ersehen, dass während sämtliche Kontroll- und Doppelzählungen und sämtliche Fleischfütterungen bis auf eine (15) ein *prozentisches* Vorkommen von Leukocyten und Lymphocyten aufweisen, das innerhalb der Grenzen der Fehlerquellen fällt (ca 10 %), so ist das Verhältnis was die Milzfütterungen anbelangt, ein etwas anderes. Hier fällt nämlich nur $\frac{1}{3}$ der Zahlen bei Differentialzählung innerhalb der Fehlerquellengrenze, während $\frac{2}{3}$ ausserhalb derselben fallen (8. 10. 12. 17. 18. 22. 20. 23. 26. 30.). Man sieht hier ebenfalls sogleich, dass was das weisse Blutbild nach einer Milzfütterung kennzeichnet, eine Steigerung der relativen Menge der spezialgranulierten Zellen und eine Reduktion im Prozent der kleinen Lymphocyten ist. Man wird auch sehen, dass selbst in den Fällen, wo die Zahlen nach Milzfütterung innerhalb der Fehlerquellengrenzen

Tier	Zeit	Fütterung	Anzahl spezialg nulierte
Kaninchen (1)	22 X. 10 Uhr . . .		3 05
Gew. 2 750	10,30 „ . . .		2 68
(2)	23 X. 7 Uhr . . .		2 78
	Kontrolle . .		3 05
(3)	24 X. 9 ¹ / ₂ Uhr . . .	Fleisch 7 gr	3 60
	10 „ . . .		2 44
(4)	25 X. Vor Fütterung	Milz 7 gr	3 52
	25 Min. nachher		3 96
	45 „ „		3 40
Kaninchen (6)	25 X. 9 Uhr . . .	Fleisch 6 gr	2 25
Gew. 2 420	9,30 „ . . .		2 25
(7)	26 X. 10 Uhr . . .	Milz 6 gr	1 84
	10,25 „ . . .		1 85
	10,55 „ . . .		2 68
(8)	27 X. 15 Min. . . .	Milz 10 gr ¹	-
	nach Fütterung		2 36
	45 Min. . . .		2 87
	60 „ . . .		3 98
	75 „ . . .		5 13
Meerschweinchen (9)	31 X. 10 ¹ / ₂ Uhr . .		6 01
Gew. 580	11 „ . . .	Milz 5 gr	5 53
	11,30 „ . . .		5 11
(10)	Nm 6 „ . . .	Milz 7 gr	8 42
	6,27 „ . . .		7 98
(11)	2 XI. 12 Uhr . . .	Fleisch 7 gr	10 45
	12,27 „ . . .		9 65
Meerschweinchen (12)	6 XI. 9,45 Uhr . .	Milz 4 gr	7 10
Gew. 500	10,03 „ . . .		4 94
	10,20 „ . . .		4 23
	11,00 „ . . .		7 32
	11,15 „ . . .		8 03
(13)	7 XI. 9,35 Uhr . .		8 45
(14)	10 XI. 9,30 Uhr . .		9 59
	10,00 „ . . .	Fleisch 4 gr	9 09
	10,18 „ . . .		9 59
	10,45 „ . . .		7 90
	11,15 „ . . .		9 13
Meerschweinchen (15)	12 XI. 6,30 Uhr . .	Fleisch 3—4 gr	12 53
Gew. 590	6,58 „ . . .		9 64
	7,23 „ . . .		11 36
(16)	13 XI. 7,03 Uhr . .	Milz 3—4 gr	14 37
	7,25 „ . . .		10 63
	7,56 „ . . .		11 39

¹ Keine Zählung vor der Fütterung.

Leukozyten eosinophile	L y m p h o c y t e n		Mononu- kleäre	Mastzellen	Vakuolzellen
	Kleine	Grosse			
134	4 435	436	268	67	—
80	3 725	134	160	—	—
104	4 510	320	320	8	—
83	4 264	328	492	—	—
109	4 404	364	254	364	—
156	3 208	284	234	234	—
61	3 751	369	348	307	—
36	3 816	432	468	252	—
52	2 376	290	316	231	—
132	3 713	133	265	133	—
111	4 440	296	259	259	—
104	3 874	208	364	104	—
34	2 964	302	376	148	—
0	4 931	306	408	170	—
—	—	—	—	—	—
31	2 866	346	508	47	—
47	2 525	47	283	118	—
63	3 033	158	505	158	—
0	2 848	213	534	302	—
473	10 900	390	473	—	58
830	9 826	346	415	—	346
272	6 908	272	652	—	272
112	12 206	394	1 013	—	338
109	6 886	235	529	—	122
306	8 415	204	612	—	408
497	8 955	149	447	—	100
860	11 524	—	—	—	—
284	8 065	—	—	—	—
756	6 854	—	—	—	—
132	6 666	—	—	—	—
661	8 505	—	—	—	—
696	9 423	—	—	—	—
605	11 524	484	605	484	242
1 530	9 990	630	702	270	270
1 326	9 900	245	796	265	—
826	12 395	708	1 121	177	590
752	10 159	289	537	107	537
1 816	6 570	244	438	—	161
964	11 086	843	964	—	362
1 270	9 843	1 397	1 397	—	127
2 500	12 970	625	782	—	—
1 613	10 576	239	478	119	—
1 088	8 046	229	916	114	114

T i e r	Z e i t	Fütterung	Anzahl spezialgr nulierte
Meerschweinchen (17) Gew. 590	19/XI. 9,10 Uhr . . 9,30 „ . . 9,52 „ . . 10,25 „ . .	Milz 3—4 gr	12 10 11 83 9 10 11 93
Kaninchen (18) Gew. 2 390	19/XI. Nm 9,00 Uhr . . 9,40 „ . . 10,05 „ . . 10,25 „ . . 10,50 „ . .	Milz 7 gr	7 61 7 30 6 26 6 47 10 64
	(19) 23/XI. 10,00 Uhr . . 10,25 „ . . 10,58 „ . .	Fleisch 7—8 gr	5 84 5 92 5 77
	(20) 26/XI. 9,40 Uhr . . 10,08 „ . . 10,40 „ . . 11,00 „ . .	Milz 17—20 gr	5 24 4 86 3 51 3 16
Kaninchen (22) Gew. 3 000	Vor Fütterung 1/2 Stunde nachher . . 1 „ „ . . 2 „ „ . . 8 „ „ . .	Milz 12 gr	2 72 3 39 3 04 3 11 2 87
Kaninchen (23) Gew. 1 520	Vor Fütterung 1/2 Stunde nachher . . 1 „ „ . . 2 „ „ . . 22 „ „ . .	Milz 3 gr	3 75 4 02 3 13 4 88 4 16
Kaninchen (24) Gew. 2 400	28/XI. 9,10 Uhr . . 9,50 „ . . 1,40 „ . .	Fleisch 10 gr	2 78 3 26 3 45
	(25) 29/XI. Nm 5,20 „ . . 6,00 „ . . 6,25 „ . .	Milz 10 gr	3 99 4 00 4 65
Meerschweinchen (26) Gew. 530	30/XI. 9,40 Uhr . . 10,25 „ . . 2/XII. „ . .	Milz 3 gr	9 04 10 85 9 21
	(27) 5/XII. 10,00 „ . . 10,45 „ . . 11,30 „ . .	Fleisch 4 gr	7 53 6 35 8 16
	(28) 7/XII. 9,20 Uhr . . 10,00 „ . .	Fleisch 4 gr	7 90 8 05
	(29) 9/XII. 9,15 Uhr . . 10,05 „ . . 10,40 „ . . 11,25 „ . .	Milz 4 gr	— 9 92 7 00 —
	(30) 10/XII. 9,40 Uhr . . 10,05 „ . .	Milz 4 gr	7 78 5 71

Eukocyten eosinophile	Lymphocyten		Mononukleäre	Mastzellen	Vakuolzellen
	Kleine	Grosse			
987	12 731	538	538	—	—
2 017	9 470	613	1 481	—	—
1 376	8 322	147	948	—	—
1 368	8 058	307	990	—	—
170	5 453	228	624	113	—
302	6 282	242	846	241	—
—	5 703	335	587	378	—
—	3 978	389	468	389	—
—	5 066	198	496	496	—
—	7 252	592	851	259	—
—	7 050	525	750	750	—
51	5 602	256	537	256	—
—	5 917	305	549	122	—
—	7 020	675	743	135	—
—	5 940	270	864	54	—
56	6 328	168	952	560	—
—	2 925	—	—	—	—
—	2 224	—	—	—	—
—	1 606	—	—	—	—
—	2 100	—	—	—	—
—	3 916	—	—	—	—
—	5 899	—	—	—	—
—	4 168	—	—	—	—
—	3 876	—	—	—	—
—	4 494	—	—	—	—
—	4 793	—	—	—	—
—	4 624	—	—	—	—
—	4 182	—	—	—	—
—	4 550	—	—	—	—
—	5 775	—	—	—	—
—	4 920	—	—	—	—
—	5 152	—	—	—	—
—	13 411	—	—	—	—
—	6 230	—	—	—	—
—	9 140	—	—	—	—
—	7 776	—	—	—	—
—	7 722	—	—	—	—
—	8 075	—	—	—	—
—	7 172	—	—	—	—
—	7 245	—	—	—	—
—	—	—	—	—	—
—	5 984	—	—	—	—
—	6 789	—	—	—	—
—	—	—	—	—	—
—	8 780	—	—	—	—
—	5 506	—	—	—	—

liegen, sich dieselbe Tendenz mit steigendem Leukocytenprozent und sinkendem Lymphocytenprozent deutlich geltend macht. Nur in einem Falle (20) zeigt sich nach Milzfütterung eine atypische Reaktion (sinkendes Leukocytenprozent, steigendes Lymphocytenprozent), und es ist von Interesse zu bemerken, dass dies gerade in einem derjenigen Versuche ist, wo auch die Anzahl der roten Blutkörperchen nach Milzfütterung einen paradoxalen Verlauf darbietet.

Es wird gleichfalls aus Tabelle 4 hervorgehen, dass die Schwankungen sowohl in den Leukocyten- als den Lymphocytenzahlen in der Regel um 10 % (also gerade am Rande der Fehlerquellengrenze) liegen, und dass die prozentischen Abweichungen in den Zahlen für Leukocyten und Lymphocyten nicht parallellaufend sind, häufig kann ein stark steigendes Leukocytenprozent von unbedeutenden Schwankungen im Lymphocytenprozent begleitet sein, und umgekehrt.

Was die übrigen Zellformen anbelangt, so ist ihre Anzahl so gering, dass sehr bedeutende Abweichungen nötig sind, damit gesetzmässige Veränderungen sich mit hinreichender Konstanz geltend machen können. Ich bin demnach nicht in der Lage mich nach meinen Tabellen, sei es hier oder später, darüber aussprechen zu können, inwiefern nach Milzfütterung regelmässige Variationen in der relativen oder absoluten Anzahl der eosinophilen Leukocyten oder der mononukleären Zellen eintreten. Möglicherweise wird ein grösseres Material mit der Zeit hierüber mehr Klarheit bringen können, eine gewisse merkbare Tendenz zu Reduktion in der absoluten Anzahl der eosinophilen Zellen dürfte vielleicht zu Hoffnung in dieser Richtung berechtigen. Es hat in diesem Zusammenhang sein Interesse daran zu erinnern, wie häufig man sowohl in der klinischen als der experimentellen Hämatologie parallel verlaufende Kurven für die kleinen Lymphocyten und die eosinophilen Leukocyten sieht.

Nun wird sich sehr bald zeigen, dass eine kritische Wertung des gegenseitigen Mengenverhältnisses der weissen Blutelemente hier, wo die gesamte Leukocytenanzahl so starke Variationen darbietet, mit grossen Schwierigkeiten verbunden ist. Ein steigendes Prozent von polynukleären spezialgranulierten Leukocyten kann oft bei einer sinkenden Anzahl weisser Blutkörperchen ein insofern irreleitender Ausdruck sein für eine herabgesetzte absolute Anzahl der genannten Zellenart. Ich

habe daher in nachstehender Tabelle, für sämtliche früher notierten Versuche, die *absolute* Anzahl von polynukleären Leukocyten und kleinen Lymphocyten — in der Regel auch der übrigen Zelltypen — berechnet.

Aus der Tabelle dürfte hervorgehen, dass bei Doppelzählungen sowohl nach Fütterung mit Fleisch als nach Fütterung mit Milz bald eine fallende, bald eine steigende Tendenz der verschiedenen Zellenarten eintritt. Wie früher erwähnt ist mein Material nicht reichhaltig genug dazu, dass ich es wage mich über das Verhalten der spärlicher vorkommenden Zellentypen zu äussern. Dagegen werde ich im Folgenden die absoluten Anzahlen der polynukleären Leukocyten und kleinen Lymphocyten einer näheren Erörterung unterziehen.

Die absoluten Anzahlen der Lymphocyten bei den *Kontroll-* und *Doppelzählungen* bei nicht gefütterten Tieren sind aus nachstehender Tabelle ersichtlich:¹

Tabelle 10.

Kontrollzählungen	% Reduktion	% Vermehrung
1	16	—
2	5	—
9	10	—
14	13	—
18	—	15

Durchschnittszahl 11 %

Die vorstehende Tabelle berechtigt natürlich nicht zu sicheren Schlussfolgerungen im allgemeinen über die Anzehl der Lymphocyten bei kurz nach einander entnommen Blutproben — dazu sind die Versuche zu wenige.

Indessen liegen die Zahlen durchschnittlich so nahe an den Fehlerquellengrenzen, dass in diesen Versuchen von einer »Inhomogenität« was die Lymphocyten anbelangt nicht die Rede sein kann.

Man sieht dass nach *Fleischfütterung* die Schwankungen in der Anzahl der Lymphocyten nach beiden Seiten hin etwas grösser sind.

¹ Berechnet als prozentweise Reduktion oder Vermehrung der Ausgangszahl.

Tabelle 11.

Fleischfütterungen	% Reduktion	% Vermehrung
3	27	—
6	—	17
11	—	2
14	—	6
15	—	33
19	23	—
24	10	—
28	—	1

Durchschnittszahl 20 % Durchschnittszahl 15 %

Von 8 Fleischfütterungen zeigen also 3 Versuche eine fallende Lymphocytenanzahl mit Reduktion bedeutend über die Fehlerquellengrenze hinaus, während 5 Versuche eine Lymphocytose von durchschnittlich 15 % Steigerung ergeben.

Betrachten wir nach diesen beiden Tabellen das Verhalten der Lymphocyten nach *Milzfütterung*, so wird sich sogleich eine weit grössere Regelmässigkeit in der Reaktion der Lymphocyten und eine Schwankung in der absoluten Anzahl der Zellen zeigen, die in allen Versuchen weit über die Fehlerquellengrenzen hinaus geht. Nachstehende Tabelle wird dies veranschaulichen.

Tabelle 12.

Milzfütterung	% Reduktion	% Vehrmerung
4	37	—
7	23	—
9	30	—
10	43	—
12	42	—
16	38	—
17	36	—
18	42	—
20	—	30 ¹
22	44	—
23	34	—
25	15	—
26	49	—
30	37	—

Durchschnittszahl 37 %

¹ Dann Reduktion auf die Ausgangszahl.

Die Zahlen sind hier wie auch in den vorhergehenden Tabellen nach der maximalen Senkung berechnet ohne Rücksicht darauf ob diese in den verschiedenen Versuchen zu demselben Zeitpunkt nach der Fütterung eintritt.

Von 14 Versuchen mit Milzfütterung zeigen also 13 (= 93%) eine sehr augenfällige und sehr gleichmässige Veränderung in der absoluten Anzahl der Lymphocyten, indem hier eine Reduktion von durchschnittlich 37 % von der Ausgangszahl eintritt. In einem einzigen Versuch (= 7 %) findet sich das entgegengesetzte Verhältnis d. h. eine bedeutende Lymphocytose, die im Lauf einer Stunde wieder sinkt. In diesem Versuch (20) haben sich auch an anderen Punkten des Blutbildes bedeutende Abweichungen von der gewöhnlichen Reaktion nach Fütterung mit Milz gezeigt. Da weder Kontrollfütterungen mit Fleisch noch Blutproben von den Tieren vor Beginn des Versuches dieselben oder ähnliche Veränderungen ergeben, ist man berechtigt aus dem vorliegenden Material folgende Schlussfolgerung zu ziehen:

Nach Fütterung mit Milz tritt bei normalen Kaninchen und Meerschweinchen eine relative und absolute Herabsetzung in der Anzahl der kleinen Lymphocyten ein. Die Reduktion ist bereits in der ersten halben Stunde nach der Fütterung deutlich hervortretend, sie erreicht ihr Maximum zu einem etwas verschiedenen Zeitpunkt, beginnt aber in der Regel nach Verlauf von 1—1½ Stunden zu verschwinden. In einzelnen Fällen lässt sich deutlich nachweisen, dass sie von einer merkbaren Lymphocytose gefolgt ist.

Gehen wir damit zu einer näheren Besprechung des Verhaltens der *polynukleären Leukocyten* nach Milzfütterung über, so wird sich zeigen, dass auch diese Zellenart sich mit Rücksicht auf die absolute Anzahl per mm³ Blut nicht indifferent verhält, aber die Ausschläge gehen hier weniger bestimmt in einer einzigen Richtung und sind daher schwieriger zu deuten.

Betrachten wir zunächst, ebenso wie in Bezug auf die Lymphocyten, die Anzahl polynukleäre spezialgranulierte Zellen bei Kontroll- und Doppelzählungen und nach Fleischfütterung, so wird diese aus den beiden nachstehenden Tabellen ersichtlich sein:

Tabelle 13.

Kontrollzählungen	% Reduktion	% Vermehrung
1	12	—
2	—	9
9	8	—
14	5	—
18	—	4
Durchschnittszahl 8 %		Durchschnittszahl 6 %

Bei Blutuntersuchung entnommen mit kurzen Zwischenpausen ohne begleitende Fütterung mit Fleisch oder Milz, treten keine Veränderungen in der Anzahl der polynukleären Leukocyten über die Grenzen der Fehlerquellen hinaus ein.

Tabelle 14.

Fleischfütterung	% Reduktion	% Vermehrung
3	32	—
6	0	—
11	8	—
14	Nachher 13	Zuerst 5
15	23	—
19	0	—
24	—	24
27	Zuerst 15	Dann 8
28	0	—
Durchschnittszahl 18 %		Durchschnittszahl 12 %

In 9 Fällen von Fleischfütterung tritt in 5 Versuchen eine Reduktion der Anzahl der polynukleären Leukocyten von durchschnittlich 18 %, in 3 Versuchen eine Vermehrung von 12 % ein. In Versuch 14 und 27 sind Abweichungen nach beiden Seiten hin, und in 3 Versuchen (6., 19., 28.) keine Veränderung in der absoluten Anzahl der Leukocyten vorhanden.

Tabelle 15.

Milzfütterung	% Reduktion	% Vermehrung
4	—	12
7	—	35
9	8	—
10	5	—
12	Zuerst 40	Dann 13

Milzfütterung	% Reduktion		% Vermehrung	
16		25		—
17		24		—
18	Zuerst	14	Dann	45
20		39		—
22		—		24
23	Zuerst	13	Dann	30
25		—		18
26		—		20
30		26		—
Durchschnittszahl 22 %		Durchschnittszahl 25 %		

In 14 Versuchen mit Milzfütterung tritt hier in 9 Fällen eine durchschnittliche Reduktion in der Anzahl der polynukleären Leukocyten von 22 %, in 8 Fällen eine Vermehrung von 25 % ein, in 3 Fällen ist zuerst eine Reduktion, später eine merkbare Steigerung der absoluten Anzahl zu verzeichnen.

Wie aus der Tabelle zu entnehmen ist, gibt sich im Verlauf der Versuche keine so konstante Wirkung auf die spezialgranulierten Zellen, wie auf die Lymphocyten, zu erkennen. Dies bewirkt, dass die Resultate schwieriger zu deuten sind, und um eine Basis für einen mehr adäquaten Vergleich mit der Wirkung der Milzfütterung auf die Leukocyten zu erzielen, habe ich in nachstehender Tabelle das Verhalten der Leukocyten zu dem Zeitpunkt, wo die maximale Lymphocytenreduktion eintritt, aufgeführt, also von denselben Blutuntersuchungen berechnet, von wo die Lymphocytenzahlen in Tabelle 12 (Seite 728) entnommen sind.

Tabelle 16.

Milzfütterung	% Reduktion	% Vermehrung
4	4	—
7	0	—
9	8	—
10	5	—
12	—	3
16	21	—
17	0	—
18	11	—
20	33	—
22	—	11

Milzfütterung	% Reduktion	% Vermehrung
23	17	—
25	0	—
26	—	2
30	26	—
Durchschnittszahl 16 %		Durchschnittszahl 5 %

Aus dieser Tabelle geht hervor, dass die nach Milzfütterung eintretende Lymphocytenreduktion auf ihrem Tiefpunkt recht häufig von einer Reduktion auch in der Anzahl der spezialgranulierten Leukocyten, von durchschnittlich 16 %, begleitet ist.

Unter 14 Milzfütterungen bieten 8 Versuche (= 57 %) diese Reduktion dar (davon 3 innerhalb des Fehlerquellengebietes), 3 Versuche (= 21 %) zeigen keine Veränderung in der Anzahl der Leukocyten, und wiederum 3 Versuche (= 21 %) geben durchschnittlich 5 % Steigerung in der Leukocytenanzahl ab.

Wenn ich nun zum Schluss die Resultate, die in diesem Kapitel über den Einfluss der Milzfütterung auf das weisse Blutbild besprochen sind, resümiere, so dürfte die Konklusion lauten wie folgt:

Nach Fütterung mit frischer Milz tritt bei normalen Meerschweinchen und Kaninchen sehr konstant eine bedeutende Lymphopenie ein, die nach Verlauf von etwa 2 Stunden in der Regel wieder ausgeglichen ist. Diese Lymphocytenreduktion, welche die konstanteste und prägnanteste Reaktion des Blutes auf eine Milzfütterung ist, ist bisweilen von einer Herabsetzung in der Anzahl der spezialgranulierten Leukocyten begleitet. Die Leukocytenreduktion, deren Punctum maximum in der Regel vor dem der Lymphocyten fällt, wird in den meisten Fällen im Laufe einer Stunde ausgeglichen und ist dann häufig von etwas Leukocytose befolgt.

Kontrollfütterungen mit Fleisch oder Kontrollzählungen ohne Fütterung zeigen keine Veränderungen im Blute von ähnlicher Art wie die hier beschriebenen.

Über die Ursachen der hier gemachten Befunde.

Es liegt eine sehr umfangreiche Literatur über rasch verlaufende Schwankungen in der Anzahl der Blutkörperchen vor. Speziell was die weissen Blutkörperchen anbelangt, von welchen man lange gewusst hat, dass ihre Anzahl durch Irrita-

mente verschiedener Art besonders leicht zu beeinflussen ist. Es genügt an dieser Stelle nur an die Verdauungsleukocytose und an die Reihe widersprechender Resultate, die über diesen Gegenstand vorliegt, zu erinnern. Die Untersuchungen späterer Zeiten, speziell ELLERMANN und ERLANDSENS¹⁰ Nachweis der normalen 24-Stunden-Schwankung, haben die Verdauungsleukocytose selbst im Tierreich (BRINKERKOFF und TYZZER)¹² wenig wahrscheinlich gemacht. Ich halte es daher für überflüssig auf diese Frage näher einzugehen, um so mehr, als auch durch meine eigenen Untersuchungen selbst nach Fütterung mit animalischer Nahrung kein Anhaltspunkt für regelmässige Schwankungen in der Anzahl der weissen Blutkörperchen zuwegegebracht worden ist.

Es hat sich nun häufig gezeigt, dass einseitige Schwankungen in der Leukocytenmenge durch Irritanten sowohl mechanischer und chemischer als auch thermischer Art und in der Regel ohne gleichzeitig nachgewiesene Veränderungen in der Erythrocytenmenge hervorgerufen werden können. Schon COHNSTEIN und ZUNTZ²³ wiesen Leukocytose bei gejagten Kaninchen nach, das gleiche wurde später von ELLERMANN und ERLANDSEN²⁴ u. HASSELBALCH u. HEYERDAHL¹⁴ beim Menschen nach kürzerem Lauf gefunden (hier ohne Schwankungen in den Erythrocytenzahlen). Speziell haben die letzteren dänischen Forscher in den letzten Jahren bedeutungsvolle Studien über rasch vorübergehende Veränderungen in der Anzahl der weissen Blutkörperchen inauguriert. Die zuerst von HASSELBALCH und HEYERDAHL nachgewiesenen »statischen« Leukocytenveränderungen, die bei plötzlichem Übergang aus liegender in stehende Stellung und umgekehrt entstanden und die von gesetzmässigen Veränderungen in Puls und Herzaktion begleitet waren, haben die Aufmerksamkeit auf die Rolle des Blutdruckes und der Pulsamplitude bei diesen Zuständen hingelenkt. Spätere Untersuchungen von ELLERMANN und ERLANDSEN²⁵ und JÖRGENSEN²⁶ haben auch gezeigt, dass Injektion des herzstimulierenden Stoffes Strophantin eine vorübergehende Leukocytose hervorruft, von welcher angenommen wird dass sie von »einem Transport weisser Blutkörperchen aus Depots in den feinen peripheren Gefässe«, auf Grund einer vermehrten Durchströmungsgeschwindigkeit des Blutes, herrührt. In gleicher Weise scheint eine Herabsetzung des Blutdruckes eine vorübergehende Leukopenie hervorrufen zu können. (Drei Versuche mit In-

jektion von Natrium nitrosum bei BERTELLI, FALTA und SCHWEEGER²².)

Weit seltener hat man Veranlassung in der Literatur Angaben über *einseitige* Veränderungen in der Anzahl der roten Blutkörperchen, ohne gleichzeitige Leukocytenchwankungen, finden zu können, und in der Regel rührt dies daher, dass die Verfasser nur Zählungen der Erythrocyten vorgenommen haben. So z. B. ist dies der Fall bei HESS²⁷ Nachweis von venöser Polyglobulie nach Adrenalininjektionen bei Hunden und in einer Reihe Arbeiten über die Luftballon- und Alpenpolyglobulie (SCHAUMANN und ROSENQUIST²⁸).

Von beträchtlich grösserem Interesse für die vorliegende Arbeit sind COHNSTEIN und ZUNTZ²³ so häufig zitierte Versuche an Kaninchen mit Durchschneidung der Medulla oberhalb des Splanchnicusvorsprunges. Sie fanden hierbei in den Ohrenvenen 8 Minuten nach der Durchschneidung eine Herabsetzung in der Anzahl der Erythrocyten von bis zu 30 %, und bei nachfolgender elektrischer Irritation des peripheren Rückenmarkabschnittes eine ebenso rasch eintretende Vermehrung der Anzahl. COHNSTEIN und ZUNTZ erklären diese Variationen von einer Wechselwirkung zwischen dem Kapillargebiet und dem Gebiet der grösseren Venen aus, indem eine Kapillarkontraktion die Erythrocytenmasse in die Venen hinüber treibt, während eine Dilatation der Kapillare umgekehrt den Venen Blutkörperchen entzieht und eine Anämie in diesen verursacht. Daneben wirken auch osmotische Prozesse mit Übergang von Plasma aus den Blutbanen in das Gewebe und umgekehrt ein.

COHNSTEIN und ZUNTZ' fünf Versuche sind nicht viele, und auch nicht frei von unreinen Komplikationen, wie z. B. Sinken der Erythrocytenanzahl nach Eröffnung der Columna. Wenn indessen JÜRGENSEN²⁵ in einer neuerdings erschienenen Arbeit erklärt: COHNSTEIN und ZUNTZ' Untersuchungen scheinen mir nicht überzeugend, wenn von Schwankungen in der Anzahl roter Blutkörperchen die Rede ist, scheint mir dies eine unberechtigte Unterschätzung des Materials zu sein und zwar um so mehr als die Resultate später von DELEZENNE²⁹ bestätigt sind. In derselben Richtung gehen Untersuchungen von RÜCHEL und SPITTA³⁰, die nach Splanchnotomie kapillare Leukopenie und eine Anhäufung von weissen Blutkörperchen in Leber und Lunge fanden. COHNSTEIN und ZUNTZ haben nur in einem Versuch (XII) auch die Leukocyten gezählt, aber ohne dass

die gefundenen Zahlen zu Gunsten einer bestimmten Auffassung angezogen werden können.

Es liegen nicht sonderlich viele Arbeiten vor, die sich eingehend mit schnell verlaufenden Veränderungen in dem weissen und roten Blutbild gleichzeitig beschäftigen. In der Literatur über den Einfluss der thermischen Irritanten auf das Blut finden sich sowohl bei KNÖPFELMACHER³¹ als bei BECKER³² gleichzeitige Zählungen von Erythrocyten und Leukocyten, aber in Bezug auf beide gilt, dass eine bedeutende Inkonzanz in den Ausschlägen die Beurteilung speziell mit Rücksicht auf die Schwankungen der Erythrocyten erschwert.

Wenn demnach BECKER bei Menschen nach 4 Minuten Dusche von 16—17° C. gleichzeitig Steigerung von sowohl weissen als roten Blutkörperchen findet, und die Erythrocytensteigerung im Kapillarblut u. a. durch folgende Werte repräsentiert wird

Von 4,9 Mill. auf 5,0 Mill.

> 4,7 > > 4,8 >

> 4,8 > > 4,9 >

> 5,0 > > 5,0 >

so entsprechen diese Zahlen nicht unseren heutigen Ansprüchen auf Resultate ausserhalb der Fehlerquellengrenzen. Nach einem Bade in successiver Abkühlung findet BECKER (bei Patienten) konstantere Zahlen, nämlich eine Erythrocytensteigerung von ca 9 % und eine Leukocytensteigerung von 45—50, ja bis zu 120 %.

Von grösserem Interesse für die hier vorliegende Arbeit als die erwähnten durch thermische Irritanten hervorgerufenen Blutveränderungen sind die Schwankungen in der Zusammensetzung des Blutes nach Einführung chemischer Stoffe in den Organismus. BERTELLI, FALTA und SCHWEEGER haben in einer umfangreichen Arbeit eine Reihe interessante Versuche über den Einfluss gewisser pharmakologischer Präparate auf das Blutbild nach subkutaner oder intravenöser Injektion vorgenommen. Versuche, deren Deutung indessen auf grosse Schwierigkeiten stösst auf Grund einer merklichen Inkonzanz in vielen der Ausfallsymptome.

Die ergiebigsten und mit Rücksicht auf die Resultate prägnantesten Versuche sind mit intravenöser und subkutaner Injektion von Adrenalin (bei Hunden) angestellt worden. In

beiden Fällen tritt eine sehr bedeutende Polyglobulie ein begleitet von absoluter neutrophiler Leukocytose und absoluter Lymphopenie. Die Steigerung in der Anzahl der Erythrocyten, die bereits nach Verlauf von 10 Minuten bis zu 40 % aufweisen kann, hält sich oft 24 Stunden hindurch und kann im Laufe dieses Zeitraumes den doppelten Wert der Ausgangszahl erreichen. Die Polyglobulie ist generell, sie findet sich angeblich gleich stark ausgesprochen sowohl im peripheren als auch im Kapillarblut der inneren Organe, ebenso auch in den grösseren Gefässen, ohne dass jedoch aus dem angegebenen Versuchs-Protokoll zahlenmässige Angaben hierüber zu entnehmen sind.

Leider gewähren die nach Injektion von anderen pharmakologischen Präparaten vorgenommenen Blutuntersuchungen sowohl weniger ergiebige als auch weniger gleichartiges Material, was um so mehr zu bedauern ist, als mehreren der angewendeten Stoffe eine antagonistische Einwirkung auf das Blut zugeschrieben wird, ohne dass dies an allen Punkten mit gleicher Deutlichkeit hervorzutreten vermag. Für die Wertung der Ausfallserscheinung des Blutes in den gegebenen Fällen ist es auch zu bedauern, dass in einer Reihe Versuche eine Zählung der Erythrocyten vermisst wird.

Nimmt man indessen die Versuchsjournale vor, wo gleichzeitige Zählungen von roten und weissen Blutkörperchen vorliegen, so zeigt sich alsbald, dass die Veränderungen im Blutbild weder ausschliesslich von Verschiebungen in der Plasmamenge zwischen Geweben und Gefässen noch von Veränderung in Blutdruck und Blutverteilung, sondern von Komponenten spezifischer Art herrühren, indem nämlich die Pharmaca, welche einen erhöhten Tonus in den sympathischen Nerven bewirken, das Blutbild in neutrophil-aneosinophiler Richtung verschieben, während diejenigen, welche einen gesteigerten Tonus im autonomen System hervorrufen eine vorübergehende Lymphocytose und Eosinophilie abgeben.

BERTELLI, FALTA und SCHWEEGERS Arbeit hat eine nicht geringe Literatur erzeugt, welche die Bedeutung, die man dem Einfluss des autonomen und des sympathischen Nervensystems auf das Blutbild zuzuerkennen wagt, sowohl beschränkt als auch erweitert hat. Es kann hier von Interesse sein zu erwähnen, dass PORT und BRUNOW³³, deren Resultate sich im übrigen nicht mit denjenigen der drei Wienerverfasser decken,

nach Injektion von Veratrin und Histamin ein Blutbild sehen, das in gewissen Punkten an dasjenige erinnert, das ich nach Milzfütterung gefunden habe (Reduktion in der Anzahl Lymphocyten).

So viel kann indessen mit Sicherheit nach BERTELLI, FALTA und SCHWEEGERS Arbeit festgestellt werden, dass eine Injektion von gewissen Pharmaca in Blut oder Gewebe Veränderungen im Blute hervorruft, die nicht ausschliesslich von Konzentrationsveränderungen, sondern von einer ungleichmässigen Verteilung gewisser Arten weisser Blutkörperchen innerhalb des Gefässgebietes herrühren. Nach Injektion von Pit-nitrium infundibulare und Natriumnitrit haben BERTELLI u. s. w. wenige, aber anscheinend sichere Befunde von Leukocytenanhäufung in Leber und Lungenkapillaren gleichzeitig mit Lymphocytose im übrigen in den Blutbahnen. In gleicher Weise haben GOLDSCHIEDER und JACOB⁷ nach Injektion von Milzextrakt bei Kaninchen (auf mikroskopischem Wege) eine Massenanhäufung von polynukleären Leukocyten in den Lungen bei leukopenischem Blutbild nachgewiesen, ein Verhältnis das auch ich selbst Gelegenheit gehabt habe bei ähnlichen Versuchen an Meerschweinchen zu bestätigen. Andererseits hat JÜRGENSEN²⁶ nach einer durch Strophantininjektion hervorgerufenen gesteigerten Herzarbeit eine Steigerung in der Anzahl Leukocyten in den Venen nachgewiesen, die er einer »Verlegung von Blutkörperchen aus den feinen kapillaren Gefässen» zuschreibt.

Aus dem Vorstehenden dürfte hervorgehen, dass nicht ein, sondern eine Reihe Faktoren mitwirkend sein können, wo es sich um Veränderungen in der Anzahl der Blutkörperchen handelt.

Ein Rückblick auf die Tabellen, welche früher die nach Milzfütterung eintretenden Blutveränderungen beleuchten, wird zeigen, dass es auch auf diesem Gebiet schwer halten wird die Schwankungen in der Anzahl der Blutkörperchen von einem einzelnen einwirkenden Moment aus zu erklären, seien es osmotische Prozesse oder eine ungleichmässige Verteilung in den Gefässgebieten.

Zum voraus sind folgende drei Möglichkeiten denkbar:

1. Absolute Herabsetzung (resp. Vermehrung) der Anzahl der roten und weissen Blutkörperchen (Destruktion, resp. Neubildung).

T i e r	Z e i t	Erythrocyten		
			0,54	0,52
Kaninchen	Vor Fütterung	5 432 000	—	—
	35 Min.	4 952 000	—	+
Kaninchen	Vor Fütterung	5 266 000	—	—
	28 Min.	5 052 000	—	—
Kaninchen	Vor Fütterung	6 960 000	—	—
	25 Min.	6 264 000	✓.	+
Kaninchen	Vor Fütterung	6 440 000	—	—
	30 Min.	5 592 000	✓.	+
	12 Stunden	5 796 000	✓.	—
Kaninchen	Vor Fütterung	5 962 000	—	—
	1½ Stunde	5 491 000	—	—
Kaninchen	Vor Fütterung	—	—	—
	37 Min.	—	—	—
			0,52	0,51
Kaninchen	Vor Fütterung		—	—
	30 Min.		—	—
Kaninchen	Vor Fütterung		—	—
	35 Min.		—	+

2. Konzentrationsveränderungen im Blute.

3. Ungleichmässige Verteilung der Blutelemente innerhalb des Gefässgebietes.

Ad 1. Wenn man die Herabsetzung in der Anzahl der Erythrocyten, die in den meisten Fällen nach Milzfütterung stattfindet, betrachtet, ist immerhin der Gedanke möglich, dass diese Veränderung als Folge einer hämolytischen Einwirkung auf das Blut eingetreten sein kann, selbst wenn der kurze Zeitraum innerhalb dessen die Veränderungen sich abgespielt haben, a priori gegen diese Erklärung sprechen würde.

Um dies klarzustellen habe ich eine Reihe Resistenzbestimmungen der Erythrocyten vor und nach Milzfütterung ausgeführt, deren Resultate in nachstehender Tabelle wiedergegeben sind:

— = keine Hämolyse

+ ✓. = schwach positive Hämolyse

S a l z w a s s e r l ö s u n g								
0,50	0,48	0,46	0,44	0,42	0,38	0,36	0,32	0,28
+	+	+	+	++	++	++	K	K
+	+	+	+	++	++	++	K	K
+	+	+	+	++	++	++	K	K
+	+	+	+	++	++	++	K	K
+ %	+	+	+	++	++	++	K	K
+	+	+	+	++	++	++	K	K
	stärker	stärker	stärker					
+ %	+	+	+	++	++	++	K ?	K
+	+	+	+	++	++	++	K	K
+ %	+	+	+	++	++	++	K %	K
+ %	+	+	+	++	++	++	K	K
+	+	+	+	++	++	++	K	K
+	+	+	+	++	++	++	K	K
0,50	0,49	0,48	0,47					
—	?	+	+					
?	+	+	+					
—	+ %	+	+					
+	+	+	+					
		stärker	stärker					

+ = deutliche positive Hämolyse
 + + = stark „ „
 K = komplette Hämolyse.

(Es diene zur Aufklärung, dass sämtliche Tiere gesunde, zuvor nicht gefütterte Kaninchen waren, und dass dasselbe Kaninchen nur einmal angewendet wurde.)

Man wird aus der Tabelle ersehen, dass die Resultate dieser Hämolyseversuche weder so konstant noch so prägnant sind, dass man in irgendeiner Richtung sichere Schlussfolgerungen daraus zu ziehen wagt. Freilich scheint in einzelnen der Versuche eine nachweisbar herabgesetzte Resistenz nach Milzfütterung vorzuliegen, aber in anderen wiederum ist gar keine Wirkung zu verspüren. Es hat seine Bedeutung zu notieren, dass diese unveränderte Resistenz gegen hypotonische Salzwasserlösungen auch in Fällen vorhanden ist, wo eine Reduktion in der Anzahl der Erythrocyten bedeutend über die

Fehlerquellengrenzen hinaus erfolgt ist. Auch durch Stehenlassen von, vor und nach Fütterung entnommenem, Blut für Koagulation ist es mir nicht gelungen irgendwelche Rotfärbung von Serum nach der Milzfütterung nachzuweisen.

Man wird daher, nach den Resultaten, welche vorliegen, gezwungen diese Zahlen für sich selbst sprechen zu lassen, und vorläufig keinen bestimmten Standpunkt zu den Versuchen einzunehmen, wo eine allerdings unverkennbare hämolytische Einwirkung der Milzfütterung vorhanden ist. Jedenfalls muss man diese als zu wenig ausgesprochen ansehen, dass man ausschliesslich dadurch die Erklärung für die Herabsetzung der Erythrocytenanzahl finden kann.

Ad 3. Ich gehe nunmehr dazu über die dritte Möglichkeit (siehe Seite 738): ungleichmässige Verteilung der Blutelemente innerhalb des Gefässgebietes zu diskutieren.

Es muss nun als selbstverständlich angesehen werden, dass die Menge roter Blutkörperchen in den verschiedenen Teilen des Kapillargebietes gleich ist (REINERT⁹), ebenso auch dass in dieser Hinsicht keine wesentlichen Abweichungen zwischen Venen- und Kapillarblut vorhanden sind (BECKER²²). Ob dies indessen in seinem ganzen Umfang auch für die weissen Blutkörperchen gilt, darüber dürfte man noch kaum berechtigt sein ein entscheidendes Urteil zu fällen (GOLDSCHIEDER und JACOB⁷, BECKER).

Um womöglich klarzustellen, inwiefern eine Milzfütterung das Mengenverhältnis zwischen den Blutkörperchen innerhalb des Kapillargebietes in wesentlichen Punkten verändert, habe ich einige Blutzählungen gleichzeitig in Ohr- und Mesenterialblut ausgeführt. Dieses letztere wurde aus einer Kapillarvene im Mesenterium des Dünndarmes bei Meerschweinchen entnommen, die zuvor urethannarkotisiert waren. Es ist von zahlreichen Verfassern nachgewiesen, dass weder die Äther noch die Urethannarkose nachweisliche Schwankungen im Blutbilde veranlasst.

Es sei gleich gesagt, dass das Resultat dieser Versuche, das sich in nachstehender Tabelle angegeben findet, nicht geeignet ist volle Klarheit über diesen Punkt zu gewähren. Hierzu tragen mehrere Dinge bei. Erstens hat die Anzahl der Versuche, auf Grund mangelnden Vorrats an hinreichendem Tiermaterial, beschränkt werden müssen, und zweitens sind die Verhältnisse, unter welchen Blut von Ohr und Mesenterium

verglichen wird nicht so gleichartig, dass sie eine völlig adäquate Beurteilung gestatten. Um Untersuchungsbedingungen zuwegebubringen, welche strenge Anforderungen auf Zuverlässigkeit befriedigen, müssen Untersuchungen von Abdominalblut technisch vollkommener Verhältnisse erfordern, als diejenigen, unter welchen ich gearbeitet habe. Allerdings habe ich gesucht eine Abkühlung der Tiere nach der Laparotomie zu vermeiden und habe danach getrachtet die Bauchorgane so wenig wie möglich zu lädieren, aber eine gewisse Hyperämie ist sehr schwer zu vermeiden, und inwiefern die Manipulation mit dem Darm umhin auf die Leukocytenmenge einwirken kann, darüber wage ich mich nicht mit Sicherheit zu äussern.

Sieht man die Tabelle an, so wird man finden, dass hier vier Versuche mit Milzfütterung und zwei Kontrollzählungen ausgeführt sind. Die Anzahl Blutkörperchen in Ohr- und Mesenterialblut in den beiden letztgenannten Versuchen (1 und 3) fällt nicht so genau zusammen, dass sie innerhalb des Fehlergrenzengebietes liegen, aber die Abweichungen sind nicht so gross und wenigstens was die Erythrocyten anbelangt weit weniger ausgesprochen als diejenigen, die man nach Milzfütterung findet. Es stellt sich nämlich heraus, dass in 3 unter 4 Versuchen nach Anwendung von Milzfütterung sich auch im Mesenterialkapillarblut eine sehr bedeutende Herabsetzung der Anzahl der Erythrocyten nachweisen lässt, nur in Versuch 6 folgt auf die Fütterung eine Vermehrung, während gleichzeitig im Ohrblut eine ausgesprochene Reduktion zu sehen ist. Alles in allem muss man jedoch, selbst nach diesen wenigen Versuchen berechtigt sein zu sagen, dass die Herabsetzung der Anzahl der Erythrocyten, die früher nach Milzfütterung gefunden wurde, in dem ganzen venösen Gefässgebiet vorhanden zu sein scheint.

Was die weissen Blutkörperchen anbelangt, so sind die Verhältnisse weniger leicht zu deuten, indem man auf die Milzfütterung teils eine Reduktion, teils eine Vermehrung in der Anzahl folgen sieht. Speziell wird man die ausgeprägte Lymphocytenreduktion entbehren, die sich im Blut des Ohres sowohl absolut als relativ nachweisen liess. Es ist naheliegend die Erklärung hierfür in bekannten anatomischen Verhältnissen zu suchen, indem gerade die Mesenterialvenen Blut aus den lymphatischen Organen des Darmes führen. Wenn man weiss wie die Lymphocytenmenge in der Vena lienalis nach der ge-

T i e r	Zeit	Eingriff	Fütterung	Rote Blutk.	Weisse Blutk.
Meerschweinchen . (1) 400 gr	10,25	0,6 gr Urethan subcut.		Ohrvene 5 316 000	22 900
	10,45			5 196 000	—
	11,00			Dünndarmvene 5,408 000	24 200
Meerschweinchen . (2) 590 gr	9,35	0,8 gr Urethan subcut.	Milz 4 gr	Ohrvene 6 144 000	34 000
	10,03			Mesenterialvene 4 328 000	28 100
Meerschweinchen . (3) 610 gr	9,20	0,8 gr Urethan subcut.		Ohrvene 5 600 000	19 200
	9,40			Mesenterialvene 6 120 000	17 700
Meerschweinchen . (4) 570 gr	10,20	0,6 gr Urethan subcut.	Milz 4 gr	Ohrvene 5 296 000	33 100
	10,45			Mesenterialvene 4 472 000	36 000
	11,05			—	43 300
	»			Ohrvene —	47 100
Meerschweinchen . (5) 620 gr	9,15	0,7 gr Urethan subcut.	Milz 4 gr	Ohrvene 5 292 000	18 400
	9,25			Mesenterialvene —	—
	9,35			4 860 000	15 200
	9,60			4 356 000	21 800
Meerschweinchen . (6)	10,40	0,7 gr Urethan subcut.	Milz 4 gr	Ohrvene 5 062 000	18 300
	10,60			Mesenterialvene 4 564 000	19 800
	11,38			Ohrvene 4 092 000	19 200
				Mesenterialvene 4 960 000	19 000

ringsten Manipulation der Milz um weit über 100 % zunehmen kann, ist es nicht undenkbar, dass sich ähnliche Verhältnisse für die Venen im Mesenterium geltend machen können.

Andererseits sind immerhin Momente vorhanden, die dazu auffordern können die Lymphocytose, die in den Mesenterialvenen in diesen wenigen Versuchen zu finden ist, unter einem anderen Gesichtswinkel zu sehen. Es geht nämlich mit Deutlichkeit aus Tabelle 4 und 9 hervor, dass die absolute Lymph-

Leukocyten		Lymphocyten		Mono- nukleäre	Mast- zellen	Vakuol- zellen	Fehlzählungs- prozent	
bezial- trann- ierte	Eosino- phile	Kleine	Grosse				Rote Blutk.	Weisse Blutk.
—	—	—	—	—	—	—	2,14	3,73
—	—	—	—	—	—	—	1,50	—
—	—	—	—	—	—	—	1,32	6,56
33,00	24,50	40,00	1,00	1,50	—	—	1,51	7,03
20,00	6,50	68,00	1,00	3,00	—	0,50	1,38	8,38
44,00	1,00	48,00	4,00	4,00	—	2,00	2,13	4,04
34,80	0,40	57,60	6,80	6,80	—	0,80	1,58	7,01
—	—	—	—	—	—	—	—	—
—	—	—	—	—	—	—	—	—
—	—	—	—	—	—	—	—	—
—	—	—	—	—	—	—	—	—
44,00	5,50	46,00	0,50	2,50	0,50	0,50	1,70	5,15
—	—	—	—	—	—	—	—	—
42,50	5,50	48,00	0,50	2,50	—	—	1,75	8,01
46,00	5,60	45,20	—	2,40	—	0,80	2,29	6,03
46,00	5,60	44,40	—	5,20	0,40	0,40	0,91	7,31
47,00	7,00	41,50	—	3,00	—	1,50	1,63	5,10
46,00	7,67	40,00	—	5,00	—	1,33	—	—
40,00	8,50	48,00	—	4,00	—	1,50	—	—

phocytenreduktion, die nach Milzfütterung im Ohrblut gefunden wird, nicht mit der Erythrocytenreduktion parallel läuft, aber so viel stärker ausgesprochen ist, dass es nicht denkbar ist, dass sie nur von einer Veränderung in der Konzentration des Blutes herrührt, vielmehr auf einer ungleichmässigen Verteilung der Lymphocyten in den Blutbahnen beruhen muss (in gleicher Weise wie BERTELLI, SCHWEEGER und FALTA es nach Injektion gewisser Pharmaca gefunden haben). Um diese

ungleichmässige Verteilung zu erklären und nachzuweisen dürfte es notwendig sein eine hämatologische Untersuchung so gut wie sämtlicher innerer Organe vorzunehmen, wozu für mich keine Veranlassung vorlag. Aber möglicherweise wird eine mit einem grösseren Material vorgenommene Untersuchung der Venen der Abdominalhöhle sowohl meine Befunde bestätigen als auch uns der Frage, wohin die Lymphocyten, die nach der Milzfütterung aus dem peripheren Blut verschwinden, gekommen sind, näher bringen können.

Ad 2. Ich habe in dem vorstehenden Abschnitt zwei von den Möglichkeiten besprochen, zu welchen man seine Zuflucht nehmen muss um eine Erklärung für die Blutveränderungen nach Milzfütterung zu suchen. Und nur in Bezug auf die eine derselben — die ungleiche Verteilung innerhalb der Blutbahnen — hat sich herausgestellt, dass sie an gewissen Punkten die Wahrscheinlichkeit für sich hat. Es erübrigt dann noch die dritte Möglichkeit, nach welcher die Schwankungen ein Ausdruck für Konzentrationsveränderungen im Blute d. h. Variationen in der Plasmamenge zwischen Gefässlumen und Gewebe, sind.

Dass nach einer Milzfütterung tatsächlich Prozesse dieser Art stattfinden, kann kaum irgendwelchem Zweifel unterliegen, wenigstens kann man kaum Tatsachen anführen, die gegen diese Annahme sprechen. Die durchgängige Herabsetzung der Anzahl der Erythrocyten lässt sich schwerlich in anderer Weise befriedigend erklären, und selbst wenn sich herausstellen sollte, dass Momente anderer Art z. B. eine spezifische hämolytische Wirkung der eingeführten Milzsubstanz vorhanden sind, kann dieser Einfluss nur als von untergeordneter Art gedacht werden.

Es bleibt noch zu erwähnen, dass ich versucht habe mir durch mikroskopische Untersuchung gefärbter Trockenpräparate von Blut vor und nach Milzfütterung eine Vorstellung davon zu verschaffen, inwiefern in der Form oder der Farbe der Blutkörperchen ein Einfluss der eingeführten Substanz nachgewiesen werden kann. Es hat sich nicht gezeigt, dass dies der Fall ist. So treten niemals unreife Elemente in den peripheren Gefässgebieten auf weder innerhalb des weissen noch innerhalb des roten Blutbildes. Ebenso wenig hat sich Polychromasie, Poikilocytose oder Anisocytose der Erythrocyten nachweisen lassen.

Was die Grösse der roten Blutkörperchen anbelangt, so habe

ich eine Reihe Mikrometermessungen des Durchmessers derselben ausgeführt um zu konstatieren, ob dieser sich während der Milzfütterung verändert. Die Messtechnik ist ebenso wie die Zählung in hohem Grade mit Fehlerquellen behaftet, aber um diese nach Möglichkeit zu reduzieren, habe ich meine sämtlichen Präparate photographiert und die Messung mit einer Lupe vorgenommen, welche die Erythrocyten 10 mal vergrößerte.

In sämtlichen 9 Serien hat sich durch diese Methodik keinerlei Unterschied im Durchmesser der Erythrocyten vor und nach Fütterung nachweisen lassen.

Hiermit habe ich meine Besprechung des Einflusses der Milzfütterung auf das normale Blut bei Meerschweinchen und Kaninchen beendet. Resümiere ich nun die Resultate, zu welchen ich gekommen bin, und die Schlussfolgerungen, welche zu ziehen ich mich für berechtigt gehalten habe, so können diese kurz wie folgt zusammengefasst werden:

Fütterung mit frischer Milz hat in der Regel eine vorübergehende Herabsetzung sowohl der Anzahl der Erythrocyten als auch der Leukocyten zur Folge. Was die Leukocyten anbelangt so ist die Reduktion in erster Linie durch eine absolute Lymphopenie bedingt. Bisweilen ist eine absolute Leukocytenreduktion vorhanden, die indessen nicht selten in eine polynukleäre Leukocytose übergeht.

Diese Veränderungen beruhen teils auf Konzentrationsveränderungen im Blute, teils — was die weissen Blutkörperchen anbelangt — wahrscheinlich auf einer ungleichmässigen Verteilung innerhalb des Gefässgebietes.

II. Pathologisches Blut.

a. *Das Verhalten des Blutes nach einer einzelnen Milzfütterung.*

Im vorhergehenden Abschnitt sind die Veränderungen im normalen Blutbild, welche eine Milzfütterung begleiten, auseinandergesetzt.

(Wenn ich im folgenden Kapitel zu einer näheren Erörterung der entsprechenden Verhältnisse bei Tieren mit pathologischem Blut übergehen soll, muss ich zum voraus einzelne Reservationen aufstellen. Erstens haben die ausserordentlichen Zeiten, in welchen diese Arbeit ausgeführt ist, mir den Weg

Pyrodivergiftete Tiere	Z e i t	Fütterung	Rote Blutk.
Meerschweinchen (1)	13/XII. 9,20 Uhr . . .		—
	9,45 » . . .	Milz 4 gr	—
	10,13 » . . .		—
	10,35 » . . .		—
Meerschweinchen (2)	14/XII. 10,10 » . . .	Milz 4 gr	4 210 000
	10,35 » . . .		4 503 000
(3)	Nm. 7,00 » . . .	Milz 3 gr	4 056 000
	7,20 » . . .		4 260 000
	7,35 » . . .		4 260 000
	8,00 » . . .		3 288 000
Meerschweinchen (4)	17/XII. 6,00 » . . .	Milz 4 gr	3 688 000
	Nm.		
	6,45 » . . .		2 960 000
(5)	19/XII. 9,15 » . . .	Fleisch 4 gr	3 656 000
(6)	9,55 » . . .	Milz 4 gr	3 624 000
	10,35 » . . .		2 920 000
	10,57 » . . .		3 626 000
Meerschweinchen (sehr schlaff) (7)	22 XII. 9,40 » . . .		2 996 000
	9,55 » . . .	Fleisch 4 gr	3 000 000
(8)	10,35 » . . .	Milz 4 gr	3 328 000
	10,40 » . . .		3 208 000

abgeschnitten ein so reichhaltiges Tiermaterial zu benutzen, wie ich es hätte wünschen können, und zweitens haben persönliche Verhältnisse bewirkt, dass die Untersuchungen nicht auf einer so breiten Basis haben ausgeführt werden können, wie es wünschenswert gewesen wäre, so dass ich mich an einzelnen Punkten mit präliminären Resultaten habe begnügen müssen.)

Nach einigen früher ausgeführten Untersuchungen auf diesem Gebiet war ich zu der Auffassung gekommen, dass nicht nur die normalen Elemente des Blutes auf Milzfütterung reagierten, sondern auch eine pathologische Zellenart wie die kernhaltigen roten Blutkörperchen. Aus meinen — freilich nicht sehr zahlreichen — Versuchen schien hervorzugehen dass die Erythroblasten, einerlei unter welchen Verhältnissen sie gefunden wurden, nach einer Milzfütterung an Anzahl absolut und relativ herabgesetzt wurden, in gleicher Weise wie

Weisse Bltk.	Lenkocyten		Lymphocyten		Mono- nukleäre	Mast- zellen	Vakuol- zellen	Erythro- blasten
	Spezial- granu- lierte	Eosino- phile	Kleine	Grosse				
37 100	44,00	8,00	39,20	¹	6,40	0	0,40	4,00
40 000	44,40	8,40	38,80	—	4,00	0	0,40	4,40
28 200	38,80	8,00	45,60	—	4,40	0,40	0,40	2,41
32 200	38,00	8,40	46,80	—	2,80	0,40	0,40	3,20
27 100	—	—	—	—	—	—	—	—
23 500	—	—	—	—	—	—	—	—
26 400	46,88	4,00	45,00	¹	2,67	—	—	1,67
27 800	—	—	—	—	—	—	—	—
22 100	41,00	6,00	45,50	—	5,00	—	—	2,50
20 300	42,00	6,50	43,50	—	5,50	—	—	2,50
25 700	30,00	12,00	42,80	¹	5,60	—	—	9,20
20 500	27,60	6,00	50,80	—	6,00	—	0,40	9,20
27 000	29,60	6,40	48,80	—	4,00	—	2,00	9,20
23 700	28,50	7,50	45,50	—	5,00	0,50	—	13,00
24 300	35,60	8,80	42,40	—	4,40	—	0,40	8,40
—	—	—	—	—	—	—	—	—
35 600	72,50	2,00	17,50	¹	7,00	0,50	0,50	—
34 800	—	—	—	—	—	—	—	—
40 700	71,00	2,00	17,00	—	7,50	—	—	0,50
34 700	69,50	2,50	15,50	—	10,50	1,00	—	1,00

dies zuvor hinsichtlich der Lymphocyten erwähnt ist. Nun verhält es sich ja indessen so, dass Schwankungen in der Anzahl Erythroblasten, die selten in sehr grossen Mengen im Blute gefunden werden, sich nicht als gesetzmässige Abweichungen werden zu erkennen geben können wenn sich nicht entweder sehr bedeutende Differenzen vor und nach Fütterung zeigen, oder dass das Material so gross ist, dass selbst kleinere Ausschläge eine beweisführende Bedeutung erhalten können. Ich habe daher eine erneute Untersuchung einer Reihe Tiere mit pathologischem Blut vorgenommen und habe gleichzeitig untersucht, ob die Gesetze, die ich im vorhergehenden Abschnitt für die roten und weissen Blutkörperchen fand, auch unter diesen pathologischen Verhältnissen galten. Zu diesem Zweck habe ich bei einigen Meerschweinchen mit Hilfe

¹ Mit kleinen Lymphocyten zusammengezählt.

Tabelle 20.

Versuch	Zeit	Fütterung	Polynukleäre Leukocyten	Grosse und kleine Lymphocyten	Erythroblasten
(1)	13/XII. 9,20 Uhr		16 280	13 930	150
	9,45 »	Milz 4 gr	17 600	15 600	175
	10,13 »		10 920	12 880	65
	10,35 »		12 100	15 680	114
(3)	14 XII. Nm.				
	7,00 »	Milz 3 gr	11 960	11 700	410
	7,35 »		9 020	10 120	660
	8,00 »		8 400	8 800	500
(4)	17/XII. 6,00 »	Milz 4 gr	7 800	15 180	2 340
	6,45 »		5 880	10 710	1 890
(5)	19/XII. 9,15 »	Fleisch 4 gr	8 100	13 230	2 430
	9,55 »	Milz 4 gr	6 960	11 040	2 990
	10,35 »		8 640	10 080	2 010
(6)	22/XII. 10,35 »	Milz 4 gr	29 110	6 970	205
	10,40 »		24 500	5 100	340

subkutaner Pyrodininjektionen eine hämolytische Anämie hervorgerufen. Das Resultat der Untersuchungen wird aus obestehenden zwei Tabellen 19 und 20 zu ersehen sein, von denen die letzte die absoluten Zahlen angibt.

Aus der Tabelle dürfte hervorgehen, dass die Resultate sich in wesentlichen Punkten mit denjenigen decken, die ich früher bei normalen Tieren gefunden habe, und zwar sowohl was das rote als das weisse Blutbild anbelangt.

In 3 von 5 Versuchen (3., 4., 6.) tritt eine zum Teil sehr bedeutende Erythrocytenreduktion zu Tage, aber diese scheint zu einem späteren Zeitpunkt nach der Fütterung einzutreten als bei normalen Tieren. In den beiden Versuchen (2., 8.), wo diese Reduktion fehlt, ist die Untersuchung so kurze Zeit nach der Fütterung vorgenommen, dass man eine später auftretende Reduktion nicht ausschliessen kann. Was die weissen Blutkörperchen anbelangt so findet sich in allen Versuchen bis auf einen (6.) eine beträchtliche Herabsetzung sowohl der Anzahl der Leukocyten als auch der Lymphocyten. Zwei Kontrollversuche mit Fleisch geben keine Veränderungen im Blutbilde, das dem für die Milzfütterung charakteristischen ähnlich ist.

Was dahingegen das Verhalten der Erythroblasten anbelangt, so scheinen diese neuen Versuche meine frühere Annahme von

einer gesetzmässigen Herabsetzung in der Anzahl nach Milzfütterung nicht zu stützen. Freilich ist in 3 von 5 Versuchen eine bedeutende Reduktion vorhanden, aber in 2 Versuchen (8., 3.) ist eher das Gegenteil der Fall. Wie ich früher erwähnt habe, müssen indessen diese Versuche mit Rücksicht auf die Bestimmung der Reaktion der Erythroblasten als allzu wenige angesehen werden um ein endgültiges Urteil fällen zu können.

b. *Das Verhalten des Blutes nach wiederholten Milzfütterungen. Der Einfluss der Milzfütterung auf die Entwicklung hämolytischer Anämien.*

Ich habe früher erwähnt, dass in der Literatur nicht selten kasuistische Mitteilungen über die Anwendung von frischer Milz als Medikament bei Anämien vorkommen, ohne dass es mir jedoch gelungen ist Angaben über systematisch ausgeführte Versuche um den therapeutischen Effekt klarzustellen zu finden.

In diesem letzten Kapitel werde ich daher über eine Reihe Untersuchungen berichten, die ich vorgenommen habe um den Einfluss der Milzfütterung auf die Entwicklung experimentell hervorgerufener hämolytischer Anämien zu beleuchten.

Als Versuchstiere habe ich auch hier Kaninchen und Meerschweinchen angewendet. Zu jedem Versuch gehörten zwei Tiere, und zwar so dass das eine mit Milz und das andere als Kontrolle mit geschabtem Ochsenfleisch gefüttert wurde.

Die Kaninchen stammten in jedem Versuch von demselben Wurf, in Bezug auf die Meerschweinchen liess sich diese Anforderung nicht erfüllen. Um zu erreichen, dass bei beiden Fütterungen dem Organismus gleich grosse Mengen Eisen zugeführt wurden, wurde zu dem angewendeten Fleisch so viel Liqu. ferri albuminati zugesetzt, dass die Mischung ungefähr 0,3 % Eisen enthielt. Es hat sich nämlich nach PEARCE, AUSTIN und PEPPERS³³ Untersuchungen herausgestellt, dass der Eisengehalt der Milz sehr hoch ist (235 Milligramm Eisen auf 100 Gramm Milz). Ich hoffte durch diesen Eisenzusatz die Versuchsbedingungen so gleichartig wie möglich für die beiden Tiere machen zu können.

Als Blutgift benutzte ich Pyrodin, das in 2 % Lösung subkutan injiziert wurde.

Wie nun aus nachstehenden Tabellen hervorgehen wird, wurden die Versuchstiere mit wechselnden Mengen Pyrodin und ebenfalls die Kontrolltiere mit derselben Menge pr kg Körpergewicht berechnet eingespritzt. Gleichzeitig mit der

Tabelle

Versuchstier	Dat.	Pyro- din- menge	Ge- wicht	Rote Blutk.	Weisse Blutk.	Sahli	Leukocyten	
							Pseudo- eosino- phile	Eosino- phile
Kaninchen	9/12	0,90	1 930	5 880 000	5 800	72	30,50	0
No 5 790	10/12	1,02	2 090	—	—	—	—	—
Jeden Tag 5—7 gr	11/12	1,06	2 130	—	—	—	—	—
Fleisch + Liqu.	12/12	1,00	2 000	—	—	—	—	—
ferri alb.	13/12	1,00	2 020	4 384 000	6 700	60	30,00	1,1
	14/12	1,00	2 080	—	—	—	—	—
	15/12	1,03	2 070	—	—	—	—	—
	16/12	2,08	2 080	3 142 000	6,400	47	34,50	0
	17/12	2,10	2 120	—	—	—	—	—
	20/12	—	—	2 656 000	5,300	41	34,50	0,5
	23/12	2,10	2 140	—	—	50	—	—
	27/12	1,13	2 270	4 496 000	5 300	—	29,30	0,6
	28/12	1,13	2 240	—	—	—	—	—
	29/12	1,13	2 260	—	—	—	—	—
	30/12	1,13	2 260	—	—	—	—	—
	31/12	1,15	2 295	—	—	—	—	—
1917	1/1	2,22	2 220	—	—	—	—	—
	2/1	1,11	2 225	3 186 000	9 600	43	42,40	0
	3/1	1,10	2 190	—	—	—	—	—
	4/1	1,13	2 265	—	—	—	35,00	0,5
	5/1	2,30	2 300	—	—	—	47,46	1,2
	6/1	2,30	2 320	2 596 000	6 900	40	28,04	0,6
	8/1	2,35	2 350	—	—	—	—	—
	9/1	2,35	2 350	—	—	—	—	—
	10/1	5,00	2 470	3 336 000	4 500	45	—	—
	12/1	3,60	2 400	—	—	—	—	—
	13/1	2,10	2 180	—	—	—	53,33	0
	15/1	4,50	2 260	—	—	—	—	—
	16/1	4,80	2 390	2 264 000	6 000	42	41,81	0
	17/1	4,50	2 280	—	—	—	—	—
	18/1	4,38	2 190	—	—	—	52,00	0

Einspritzung sind täglich Fütterungen mit Milz, resp. Fleisch, vorgenommen worden.

Die Resultate meiner drei Serien Tierversuche werden aus nachstehenden Tabellen ersichtlich sein.

21.

Lymphocyten		Mononukleäre	Mastzellen	Erythroblasten	Anmerkungen
Kleine	Grosse				
51,15	4,96	4,90	1,43	—	Keine Polychromasie.
—	—	—	—	—	Einzelne punkt. Erythrocyten.
—	—	—	—	—	
—	—	—	—	—	
55,80	4,11	5,88	4,11	—	Etwas Polychromasie.
—	—	—	—	—	Viele punkt. Erythrocyten.
—	—	—	—	—	
51,50	4,50	5,50	2,00	2,00	Schr starke Polychromasie.
—	—	—	—	—	Massen von punkt. Erythrocyten.
54,50	3,00	1,50	4,50	1,00	Weniger Polychromasie.
—	—	—	—	—	Massen von punkt. Erythrocyten.
59,33	0,67	6,00	4,00	—	Nicht sehr starke Polychromasie.
—	—	—	—	—	Viele punkt. Erythrocyten.
—	—	—	—	—	
—	—	—	—	—	
—	—	—	—	—	
—	—	—	—	—	
38,06	3,67	8,11	6,91	0,85	Schwere Polychromasie.
—	—	—	—	—	Massen von punkt. Erythrocyten.
36,00	3,50	10,50	10,50	2,00	
12,66	3,79	14,55	19,02	1,26	Weniger Polychromasie.
50,02	2,10	5,13	10,29	3,73	Massen von punkt. Erythrocyten.
—	—	—	—	—	Fast alle Erythrocyten sind punktiert.
—	—	—	—	—	
—	—	—	—	—	
—	—	—	—	—	
16,36	3,63	17,57	4,87	4,24	Wie zuvor.
—	—	—	—	—	
44,84	3,03	3,03	4,84	2,45	Wie zuvor.
—	—	—	—	—	
12,80	3,60	23,20	2,80	5,60	Weniger Polychromasie. Nicht viele punkt. Erythrocyten. Mors.

Versuchstier	Dat.	Pyro- din- menge	Ge- wicht	Rote Blutk.	Weisse Blutk.	Sahli	Leukocyten	
							Pseudo- eosino- phile	Eosino- phile
Kaninchen . . . No 5791 Jeden Tag 5—7 gr Milz	9/12	0,80	1 650	5 056 000	5 600	65	36,17	2,12
	10/12	0,90	1 790	—	—	—	—	—
	11/12	0,90	1 790	—	—	—	—	—
	12/12	0,85	1 690	—	—	—	—	—
	13/12	0,85	1 695	4 280 000	7 400	55	46,45	1,29
	14/12	0,90	1 770	—	—	—	—	—
	15/12	0,90	1 770	—	—	—	—	—
	16/12	1,80	1 790	3 723 000	5 600	53	31,50	1,00
	17/12	1,97	1 970	—	—	—	—	—
	18/12	—	1 870	—	—	—	—	—
	20/12	—	1 830	3 320 000	5 200	50	33,50	1,00
	23/12	1,90	1 900	—	—	—	—	—
	27/12	1,02	2 040	5 072 000	5 200	—	37,00	0,60
	28/12	1,02	2 015	—	—	—	—	—
	29/12	1,05	2 070	—	—	—	—	—
	30/12	1,02	2 030	—	—	—	—	—
	31/12	1,05	2 075	—	—	—	—	—
	1/1	2,05	2 050	—	—	—	—	—
	2/1	1,01	2 025	3 376 000	6 300	40	39,17	0,46
	3/1	1,05	2 050	—	—	—	—	—
	4/1	1,07	2 150	—	—	—	36,50	0
1917	5/1	2,18	2 180	—	—	—	34,50	2,00
	6/1	2,20	2 220	3 623 000	5 500	58	—	—
	8/1	2,21	2 210	—	—	—	—	—
	9/1	2,20	2 190	—	—	—	—	—
	10/1	4,80	2 350	3 984 000	5 300	51	—	—
	12/1	3,50	2 310	—	—	—	—	—
	13/1	2,00	2 080	—	—	—	63,15	1,07
	15/1	4,15	2 070	—	—	—	—	—
	16/1	4,50	2 200	3 040 000	4 800	46	38,12	2,15
	17/1	4,30	2 150	—	—	—	—	—
	18/1	4,10	2 050	—	—	—	51,21	0,97
	19/1	0	1 980	—	—	—	—	—
	20/1	—	—	—	—	—	—	—

Lymphocyten		Mononukleäre	Mastzellen	Erythroblasten	Anmerkungen
keine	Grosse				
9,64	4,96	4,25	2,86	—	Keine Polychromasie. Keine punktierte Erythrocyten.
—	—	—	—	—	
—	—	—	—	—	
—	—	—	—	—	
11,93	3,22	3,25	3,88	—	
—	—	—	—	—	
—	—	—	—	—	
4,50	4,50	2,50	5,50	0,50	Leichte Polychromasie. Mehrere punkt. Erythrocyten.
—	—	—	—	—	
—	—	—	—	—	
5,00	2,00	2,50	5,50	0,50	
—	—	—	—	—	
2,12	1,20	4,84	4,24	—	Keine Polychromasie. Keine punkt. Erythrocyten.
—	—	—	—	—	
—	—	—	—	—	
—	—	—	—	—	
—	—	—	—	—	
—	—	—	—	—	
6,08	2,78	4,60	6,45	0,46	Etwas Polychromasie. Mehrere punkt. Erythrocyten
—	—	—	—	—	
0,00	11,50	11,00	7,50	3,50	
9,00	3,00	5,00	15,00	1,50	Wenigere Polychromasie. Nicht viele punkt. Erythrocyten.
—	—	—	—	—	
—	—	—	—	—	
—	—	—	—	—	
—	—	—	—	—	
—	—	—	—	—	
3,42	1,61	3,22	4,93	0,60	Etwas mehr Polychromasie.
—	—	—	—	—	
5,37	3,40	4,84	13,88	2,04	Starke Polychromasie. Viele punkt. Erythrocyten.
—	—	—	—	—	
9,13	6,13	9,71	1,34	1,33	
—	—	—	—	—	Mors.
—	—	—	—	—	

Versuchstier	Dat.	Pyro- din- menge	Ge- wicht	Rote Blutk.	Weisse Blutk.	Sahli	Leukocyten	
							Pseudo- eosino- phile	Eosino- phile
Kaninchen No 5 799 Jeden Tag 4—6 gr Fleisch mit Liqu. ferri alb.	12/12	0,55	1 160	5 536 000	7 500	72	35,93	0
	13/12	0,55	1 160	—	—	—	—	—
	14/12	0,55	1 170	—	—	—	—	—
	15/12	0,55	1 145	4 392 000	12 800	53	35,00	0,50
	16/12	1,10	1 175	—	—	—	—	—
	17/12	1,10	1 150	—	—	—	—	—
	18/12	—	1 150	1 676 000	—	23	37,60	0,40
	20/12	—	1 170	2 152 000	6 800	30	38,44	0,30
	21/12	—	1 170	—	—	—	—	—
	23/12	1,27	1 275	—	—	38	—	—
	27/12	0,70	1 350	3 512 000	—	—	34,46	1,10
	28/12	0,68	1 360	—	—	—	—	—
	29/12	0,68	1 360	—	—	—	—	—
	30/12	0,68	1 355	—	—	—	—	—
	31/12	0,70	1 420	—	—	—	—	—
	1 1	1,44	1 445	—	—	—	—	—
	2/1	0,71	1 420	2 576 000	6 700	36	34,00	0,50
	3/1	0,70	1 390	—	—	—	—	—
	4/1	0,73	1 450	—	—	—	26,50	1,00
	5/1	1,47	1 470	—	—	—	28,63	0
	6/1	1,50	1 490	2 104 000	6 700	37	46,20	0
1917	8 1	1,50	1 510	—	—	—	—	—
	9/1	2,90	1 480	—	—	—	—	—
	10/1	3,00	1 500	1 708 000	12 000	25	—	—
	12/1	2,11	—	—	—	ca 7	24,54	0

3.

Lymphocyten		Mono- nukle- äre	Mast- zellen	Erytro- blasten	Anmerkungen
Kleine	Grosse				
53,90	0	4,59	5,41	—	Keine Polychromasie.
—	—	—	—	—	Keine punkt. Erythrocyten.
—	—	—	—	—	
50,50	2,00	4,50	7,00	0,50	Leichte Polychromasie.
—	—	—	—	—	Einige punkt. Erythrocyten.
—	—	—	—	—	
37,20	2,00	8,80	11,20	2,80	Starke Polychromasie.
39,66	2,81	3,12	14,98	0,62	Besonders viele punkt. Erythrocyten.
—	—	—	—	—	
—	—	—	—	—	
33,86	5,15	13,56	11,86	—	Mittlere Polychromasie.
—	—	—	—	—	
—	—	—	—	—	
—	—	—	—	—	
—	—	—	—	—	
42,50	2,00	6,00	14,00	1,00	Starke Polychromasie.
—	—	—	—	—	Viele punkt. Erythrocyten.
33,00	2,50	11,00	21,50	4,50	Wie ² / ₁ .
35,69	7,92	12,77	11,47	3,92	
23,80	4,70	8,57	16,19	0,48	
—	—	—	—	—	
—	—	—	—	—	
—	—	—	—	—	
24,54	8,97	9,09	4,59	27,27	Mors.

Tabelle

Versuchstier	Dat.	Pyro- din- menge	Ge- wicht	Rote Blutk.	Weisse Blutk.	Sahli	Leukocyten	
							Pseudo- eosino- phile	Eosino- phile
Kaninchen No 5 798 Jeden Tag 4—6 gr Milz	12/12	0,65	1 260	5 408 000	5 500	72	28,00	1,33
	13/12	0,65	—	—	—	—	—	—
	14/12	0,65	—	—	—	—	—	—
	15/12	0,65	1 300	5 040 000	13 000	65	34,00	1,00
	16/12	1,30	—	—	—	—	—	—
	17/12	1,28	—	—	—	—	—	—
	18/12	—	1 330	2 501 000	5 400	32	40,00	0
	20/12	—	1 345	—	—	—	—	—
	21/12	—	1 320	2 946 000	6 900	45	48,00	0
	23/12	1,40	1 400	—	—	55	—	—
	27/12	0,75	1 485	4 120 000	—	—	33,53	0
	28/12	0,75	1 510	—	—	—	—	—
	29/12	0,73	1 470	—	—	—	—	—
	30/12	0,75	1 480	—	—	—	—	—
	31/12	0,77	1 530	—	—	—	—	—
1917	1/1	1,55	1 550	—	—	—	—	—
	2/1	0,77	1 550	2 866 000	9 800	38	33,50	0
	3/1	0,77	1 550	—	—	—	—	—
	4/1	0,80	1 590	—	—	—	35,45	0,99
	5/1	1,60	1 600	—	—	—	38,67	0,63
	6/1	1,60	1 620	3 488 000	8 000	48	40,50	0,50
	8/1	1,67	1 670	—	—	—	—	—
	9/1	3,27	1 660	—	—	—	—	—
	10/1	3,50	1 770	2 528 000	7 100	32	—	—
	12/1	2,11	—	—	—	—	—	—
	13/1	—	—	—	—	—	44,16	0,83

Lymphocyten		Mono- nukle- äre	Mast- zellen	Erytro- blasten	Anmerkungen
Kleine	Grosse				
60,00	4,00	4,00	2,67	—	Keine Polychromasie.
—	—	—	—	—	Keine punktierte Erythrocyten.
—	—	—	—	—	
52,50	3,00	4,50	5,00	—	Leichte Polychromasie.
—	—	—	—	—	
—	—	—	—	—	
47,50	3,00	4,50	2,50	2,50	
—	—	—	—	—	
36,00	3,00	6,00	7,00	—	Weniger ausgesprochene Polychromasie.
—	—	—	—	—	Einzelne punkt. Erythrocyten.
37,12	5,35	15,09	8,91	—	Keine Polychromasie.
—	—	—	—	—	Keine punkt. Erythrocyten.
—	—	—	—	—	
—	—	—	—	—	
—	—	—	—	—	
52,50	2,00	5,00	5,00	2,00	Etwas Polychromasie.
—	—	—	—	—	Einzelne punkt. Erythrocyten.
42,83	4,54	3,54	11,81	0,84	Mehrere punkt. Erythrocyten.
48,10	1,90	5,06	4,39	1,25	
40,50	5,00	6,50	6,50	1,00	
—	—	—	—	—	
—	—	—	—	—	
—	—	—	—	—	
—	—	—	—	—	
27,50	3,33	9,25	—	14,99	

Tabelle

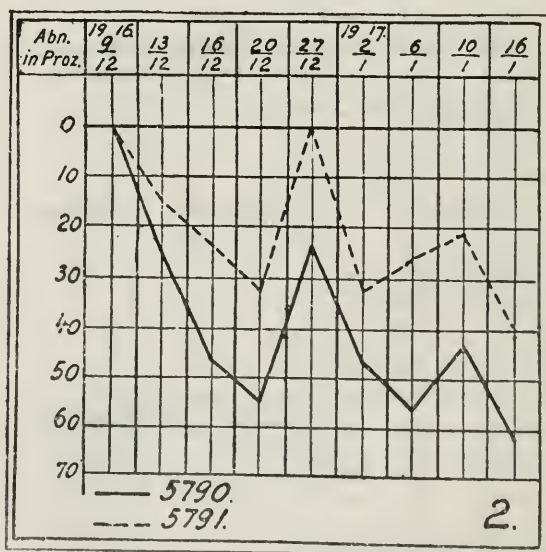
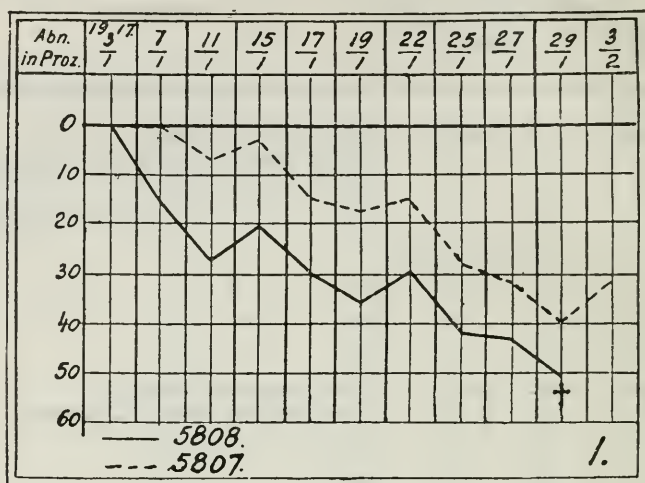
Versuchstier	Dat.	Pyro- din- menge	Ge- wicht	Rote Blutk.	Weisse Blutk.	Sahli	Leukocyten	
							Ampho- phile	Eosino- phile
1917	3/1	0,77	770	6 552 000	17 400	95	50,63	10,01
Meerschweinchen .	4/1	0,40	800	—	—	—	—	—
No 5 808	5/1	0,40	800	—	—	—	—	—
Jeden Tag 3—5 gr	6/1	0,40	785	—	—	—	—	—
Fleisch mit Ligu.	7/1	—	—	5 560 000	17 000	77	—	—
ferri alb.	8/1	0,80	800	—	—	—	—	—
	9/1	0,78	780	—	—	—	—	—
	10/1	1,50	745	—	—	—	—	—
	11/1	—	770	4 752 000	20 400	73	53,33	8,67
	12/1	1,68	—	—	—	—	—	—
	13/1	0,73	735	—	—	—	—	—
	14/1	—	735	—	—	—	—	—
	15/1	2,19	750	5 216 000	21 800	84	—	—
	16/1	1,50	745	—	—	—	—	—
	17/1	1,52	760	4 616 000	25 900	80	43,00	13,00
	18/1	1,50	735	—	—	—	—	—
	19/1	3,10	730	4 220 000	21 700	79	33,00	14,00
	20/1	2,80	710	—	—	—	—	—
	21/1	2,70	—	—	—	—	—	—
	22/1	2,80	715	4 568 000	24 400	83	47,00	6,00
	23/1	2,80 2 %	700	—	—	—	—	—
	24/1	1,40 —	—	—	—	—	—	—
	25/1	8,50 1 %	710	3 824 000	18 200	71	44,50	11,00
	26/1	13,00 —	650	—	—	—	—	—
	27/1	6,55	655	3 756 000	26 000	64	—	—
	29/1	—	—	3 248 000	30 800	55	50,95	10,00
	30/1	5,40	—	—	—	—	—	—
	31/1	—	535	—	—	—	—	—

Lymphocyten		Mono- nukle- äre	Mast- zellen & Vakuol- zellen	Erytro- blasten	Anmerkungen
keine	Grosse				
31,01	3,16	3,79	1,40	—	Keine Polychromasie. Keine punkt. Erythrocyten.
—	—	—	—	—	
—	—	—	—	—	
—	—	—	—	—	
—	—	—	—	—	
—	—	—	—	—	
—	—	—	—	—	
25,33	4,67	6,00	1,00	1,00	Mässige Polychromasie. Einzelne punkt. Erythrocyten.
—	—	—	—	—	
—	—	—	—	—	
—	—	—	—	—	
—	—	—	—	—	
26,33	4,67	8,00	3,00	2,00	Starke Polychromasie. Viele punkt. Erythrocyten.
—	—	—	—	—	
27,00	9,00	9,00	2,00	4,00	Wie ¹⁷ /1.
—	—	—	—	—	
—	—	—	—	—	
27,00	5,00	9,00	3,00	—	Wie ¹⁷ /1.
—	—	—	—	—	
38,00	2,50	4,50	1,50	1,00	
—	—	—	—	—	
—	—	—	—	—	
—	—	—	—	—	
21,43	1,42	9,02	2,42	4,76	Sehr starke Polychromasie. Viele punkt. Erythrocyten.
—	—	—	—	—	
—	—	—	—	—	Mors.

Versuchstier	Dat.	Pyro- din- menge	Ge- wicht	Rote Blutk.	Weisse Blutk.	Sahli	Leukoeyten	
							Ampho- phile	Eosino- phile
1917	3/1	0,60 1 %	600	6 336 000	19 500	95	30,88	17,08
Meerschweinchen .	4/1	0,30	610	—	—	—	—	—
No 5 807	5/1	0,30	605	—	—	—	—	—
Jeden Tag 3—5 gr	6/1	0,30	595	—	—	—	—	—
Milz	7/1	—	—	6 504 000	22 600	95	—	—
	8/1	0,60	600	—	—	—	—	—
	9/1	0,60	595	—	—	—	—	—
	10/1	1,20	560	—	—	—	—	—
	11/1	—	585	5 928 000	20 800	90	27,92	10,81
	12/1	1,31	—	—	—	—	—	—
	13/1	0,57	575	—	—	—	—	—
	14/1	—	575	—	—	—	—	—
	15/1	1,71	575	6 184 000	24 400	95	—	—
	16/1	1,17	580	—	—	—	—	—
	17/1	1,20	595	5 432 000	23 200	87	32,26	18,24
	18/1	1,20	580	—	—	—	—	—
	19/1	2,50	—	5 328 000	22 100	82	30,00	33,00
	20/1	2,30	575	—	—	—	—	—
	21/1	2,30	—	—	—	—	—	—
	22/1	2,30	565	5 408 000	24 800	90	34,60	12,20
	23/1	2,30 2 %	570	—	—	—	—	—
	24/1	1,20 —	—	—	—	—	26,67	19,16
	25/1	6,90 1 %	570	4 562 000	28 400	80	—	—
	26/1	11,00 —	545	—	—	—	—	—
	27/1	5,50	550	4 384 000	19 600	—	—	—
	29/1	—	—	3 856 000	24 600	64	25,68	22,40
	30/1	5,70	570	—	—	—	—	—
	31/1	2,00	525	—	—	—	23,00	12,00
	1/2	2,50	—	—	—	—	—	—
	2/2	3,00	—	—	—	—	—	—
	3/2	3,50	515	4 368 000	13 800	88	—	—
	4/2	5,00	510	—	—	—	—	—
	6/2	7,00	505	—	—	—	—	—
	7/2	10,00	505	—	—	—	—	—
	8/2	—	495	4 696 000	15 400	75	32,00	18,00

Lymphocyten		Mono- nukle- äre	Mast- zellen & Vakuol- zellen	Erytro- blasten	Anmerkungen
keine	Grosse				
42,40	3,16	5,59	1,39	—	Keine Polychromasie. Keine punkt. Erythrocyten.
—	—	—	—	—	
—	—	—	—	—	
—	—	—	—	—	
—	—	—	—	—	
—	—	—	—	—	
—	—	—	—	—	
—	—	—	—	—	
42,34	7,21	7,22	4,00	—	Sehr geringe Polychromasie. Fast gar keine punkt. Erythrocyten.
—	—	—	—	—	
—	—	—	—	—	
—	—	—	—	—	
—	—	—	—	—	
—	—	—	—	—	
32,25	5,07	9,12	2,60	0,58	Sehr geringe Polychromasie. Keine punkt. Erythrocyten.
—	—	—	—	—	
24,00	4,00	6,00	3,00	—	Wie ¹⁷ / ₁ .
—	—	—	—	—	
—	—	—	—	—	
35,60	6,70	6,70	4,20	—	Wenige punkt. Erythrocyten.
—	—	—	—	—	
48,33	1,67	3,33	0,84	—	
—	—	—	—	—	
—	—	—	—	—	
—	—	—	—	—	
39,89	1,09	7,66	1,09	2,19	Etwas Polychromasie. Einzelne punkt. Erythrocyten. Wie ²⁹ / ₁ .
—	—	—	—	—	
46,00	9,00	8,00	—	2,00	
—	—	—	—	—	
—	—	—	—	—	
—	—	—	—	—	
—	—	—	—	—	
—	—	—	—	—	
—	—	—	—	—	
—	—	—	—	—	
37,00	4,00	8,00	1,00	—	Sehr wenig Polychromasie. Kaum punkt. Erythrocyten.

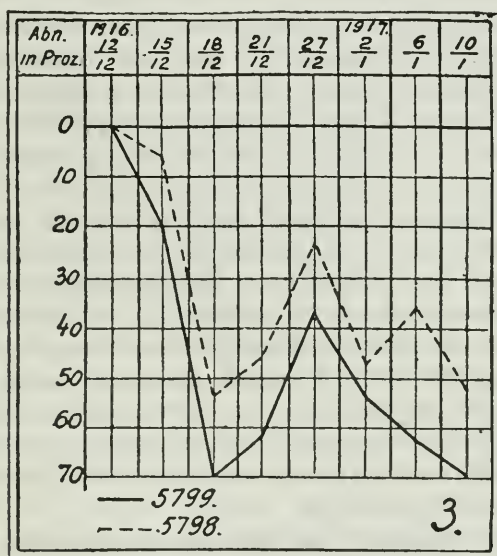
Geht man nun zu einer näheren Wertung der hier erwähnten Versuche über, so werden alsbald mit grosser Regelmässigkeit gewisse gemeinsame Hauptzüge in die Augen fallen.



Es geht nämlich aus den Tabellen hervor, dass trotzdem beide Tiere in jeder Serie die gleiche Menge Pyrodin (berechnet per kg. Körpergewicht) erhalten haben, die Anämie bei

dem milzgefütterten Tier weniger ausgesprochen ist als bei dem Kontrolltier. Dieser günstige Einfluss von Milzfütterung zeigt sich sowohl in der Anzahl der roten Blutkörperchen als auch in dem Hämoglobinprozent, und stets hat es den Anschein als ob sie bei kleinen Giftdosen — wie bei Beginn der Versuche — am deutlichsten hervortritt.

In den giftfreien Pausen, die in jedem Versuch eingefügt sind, zeigt sich dahingegen kein wesentlicher Unterschied mit Rücksicht auf die Regenerationsfähigkeit der zwei Tiere.



Obenstehende Kurven, die den *relativen* Verlust an Erythrocyten in jeder Serie illustrieren, werden den Verlauf der Anämie deutlich beleuchten.

Man sieht hier, wie die Kurve für die beiden milzgefütterten Kaninchen die ganze Zeit über der der Kontrolltiere läuft. Während des ganzen Fortgangs des Versuches sinkt die Anämie der Milztiere niemals zu demselben Niveau, wie die der Kontrolltiere, herab, trotzdem diese letzteren stets von Anfang an die präsumptiv kräftigsten Tiere waren. Noch deutlicher tritt dies zu Tage in dem Versuch mit Meerschweinchen, wo das Kontrolltier 4 Tage nach Beginn der Vergiftung 15 % von

seinen roten Blutkörperchen verloren hat, aber das milzgefütterte Meerschweinchen nach wie vor seine Ausgangszahl aufrechterhält. Dagegen geht auch aus den Kurven hervor, dass in den eingefügten Regenerationspausen die Linien für die Milz- und Kontrolltiere parallel verlaufen, ja zum Teil kann man zuweilen einen Ausschlag zu gunsten der letzteren verspüren.

Ferner ist zu bemerken, dass der günstige Einfluss der Milzfütterung sich nicht nur an der Anzahl der Erythrocyten und dem Hämoglobinprozent geltend macht. Es zeigen sich auch andere Eigentümlichkeiten an dem Blutbild. Wie aus den Tabellen hervorgeht ist nämlich sowohl die *Polychromasie* als auch die *basophile Punktierung* der roten Blutkörperchen bei den milzgefütterten Tieren weit weniger ausgesprochen als bei den Kontrolltieren. Was die Anzahl der *Erythroblasten* anbelangt, so ist es mir in diesen Versuchen nicht gelungen besonders erythroblastenreiche Anämien hervorzurufen. Die Einwirkung auf diese Zellenart ist daher nicht so deutlich zu sehen gekommen wie man es möglicherweise bei einem durchweg höheren Prozent kernhaltiger roter Blutkörperchen erreicht haben würde. Indessen geht aus den Tabellen für die beiden letzten Versuche hervor, dass die günstige Einwirkung der Milzfütterung auf das Blutbild sich auch in einer scheinbaren Reduktion in der Anzahl Erythroblasten im Verhältnis zu den Kontrolltieren zeigt. Ich verweise in dieser Hinsicht auf das Kaninchenpaar 5790 und 5791 und noch mehr auf die beiden Meerschweinchen 5807 und 5808.

Auch mit Rücksicht auf das Allgemeinbefinden der Tiere, so weit sich dieses in den Gewichtskurven abspiegelt, zeigt sich eine günstige Wirkung der Milzfütterung. So ersieht man z. B. aus der Tabelle für die nicht ausgewachsenen Kaninchen 5790 und 5791, dass das Anfangsgewicht des milzgefütterten Tieres um 400 gr zunimmt, während das des Kontrolltieres nur um 260 gr zunimmt — hiermit stimmt auch der ganze Verlauf des Gewichtes während der Entwicklung der Anämie überein. Das entsprechende Verhältnis trifft man noch deutlicher ausgesprochen bei den beiden Meerschweinchen 5807 und 5808. Beide waren ausgewachsene Tiere, und bei Abschluss des Versuches hat das fleischgefütterte Tier 245 Gramm, das milzgefütterte nur 75 Gramm von seinem ursprünglichen Gewicht eingebüsst.

Aus dem was hier vorstehend, speziell mit Rücksicht auf den Verlauf des Blutbildes während der Regenerationspausen, hervorgehoben ist, dürfte man berechtigt sein die Schlussfolgerung zu ziehen, dass die eingeführte Milzsubstanz in ihrer Wirkung nicht das hämatopoitische Zentralorgan, das Knochenmark, sondern nur das periphere Blut trifft. Man wird aus dem ersten Hauptabschnitt erinnern, dass die nach Milzfütterung eingetretenen Veränderungen im normalen Blutbild in erster Linie ihren Grund in Konzentrationsveränderungen im Blute zu haben schienen, und dass die Herabsetzung in der Anzahl der Erythrocyten, die zu sehen kam, nicht wirklich war, sondern von einer vorübergehenden Hydrämie herrührte, wobei die eingeführte Giftmenge in etwas verdünnt werden wird.

Ich habe im Vorstehenden mehrmals hervorgehoben, dass die schädliche Wirkung des Pyrodins nur ganz kurze Zeit nach der Injektion andauert, und dass daher die Milzfütterung ihren günstigen Einfluss nur in den Destruktionsperioden entfaltet, während sie in den Regenerationspausen ausbleibt. Um zu untersuchen, ob dieses Verhältnis nur bei hämolytischen Anämien seine Gültigkeit hatte, oder ob die Milzfütterung im allgemeinen ganz ohne Wirkung auf regenerative Prozesse im Blute war, habe ich in zwei Serien Tierversuche Fütterungen mit Milz unter einfachen Regenerationsanämien, verursacht durch starken Blutverlust aus den Ohrvenen bei Kaninchen, vorgenommen. In der einen Versuchsreihe erhielt das Kontrolltier keinen Zuschuss zu seiner Kost, in der andern Reihe wurde es mit frischem Fleisch und Liquor ferri albuminati gefüttert. Der Verlauf der Anämien wird aus nachstehenden Tabellen hervorgehen.

Aus den Tabellen geht hervor, dass zwischen den beiden Versuchsreihen ein wesentlicher Unterschied vorhanden ist. In der ersten Serie erfolgt die Blutregeneration des milzgefütterten Tieres weit schneller als die des Kontrolltieres. Aber in der zweiten Serie, wo das Kontrolltier zuerst Fleisch und vom 27/III ab 10 gramm Liquor ferri albuminati erhält, verlaufen die Kurven für beide Tiere ungefähr parallel. Es hat sich m. a. W. herausgestellt, dass es das zugeführte Eisen und nicht die Milz als solche ist, welche die rascher verlaufende Regeneration in Serie I bedingt, welches Resultat wiederum die Befunde bei den früher erwähnten Tieren mit hämolytischer Anämie hübsch bestätigt.

Versuchstier	Datum	Blutverlust	Rote Blutk.	Weisse Blutk.	Sabli
Kaninchen	1915				
No. 5636	8. Sept. . .		5 928 000	7 600	6
	9. » . .	25 ccm.	—	—	—
	10. » . .	30 »	6 512 000	6 200	5
	11. » . .	25 »	3 752 000	—	3
	12. » . .		—	—	3
	13. » . .		3 753 000	5 800	3
	14. » . .		4 136 000	14 700	3
	15. » . .		—	—	—
	16. » . .		4 088 000	5 500	4
	17. » . .		—	—	—
	18. » . .		4 336 000	5 500	4
	20. » . .		4 840 000	5 300	4
	22. » . .		4 896 000	5 700	5
	25. » . .		4 832 000	5 700	5
Kaninchen	1915				
No. 5637	8. Sept. . .		6 144 000	9 600	6
20 gr Milz täglich	9. » . .	25 ccm. + Nachblutung	—	—	—
	10. » . .		1 752 000	13 600	1
	11. » . .		1 584 000	21 500	1
	12. » . .		—	—	2
	13. » . .		2 356 000	17 000	2
	14. » . .		2 437 000	11 600	3
	16. » . .		3 768 000	11 200	4
	18. » . .		4 048 000	9 700	5
	20. » . .		4 618 000	10 600	5
	22. » . .		4 920 000	8 800	5
	24. » . .		3 733 000	6 500	5
	27. » . .		2 792 000	7 200	4
	28. » . .		2 952 000	9 000	4
	29. » . .	Mors.			

Tabelle

Versuchstier	Datum	Blutverlust	Rote Blutk.	Weisse Blutk.	Sahli
Kaninchen	1916				
No. 5715	20. März . .	80 ccm Blut aus Carotis	—	—	—
Fleisch 5 gr täglich	21. » . .		3 664 000	6 400	43
10 gr Liquor ferri albumi-	23. » . .		3 240 000	6 200	47
nati täglich	27. » . .		3 504 000	7 600	47
	31. » . .		ca 4 000 000	—	—
	5. April . .		4 568 000	7 400	78
Kaninchen	1916				
No. 5716	20. März . .	85 ccm Blut aus Carotis	—	—	—
5 gr Milz täglich	21. » . .		3 328 000	5 700	42
	23. » . .		3 200 000	8 300	46
	27. » . .		3 908 000	10 800	50
	31. » . .		4 208 000	—	63
	4. April . .		4 688 000	6 200	72

Leukocyten		Lymphocyten		Mono- nukle- äre	Mast- zellen	Ery- throbla- sten	Anmerkungen
Pseudo- eosino- phile	Eosino- phile	Kleine	Grosse				
—	—	—	—	—	—	—	Leichte Polychromasie.
36,36	0,80	48,15	1,82	4,81	7,27	0,79	
15,53	0,97	72,82	1,94	6,79	1,46	0,49	
49,35	0	37,76	3,43	5,61	1,28	2,47	Polychromasie.
—	—	—	—	—	—	—	Keine Polychromasie.
—	—	—	—	—	—	—	
—	—	—	—	—	—	—	
59,36	1,81	45,25	2,73	4,52	4,52	1,81	Keine Polychromasie.
53,07	0,57	39,10	0,57	4,47	1,11	1,11	
44,68	1,07	44,15	1,59	5,32	2,66	0,53	
—	—	—	—	—	—	—	
—	—	—	—	—	—	—	

Resumé.

1. Die Fehlerquellen beim Zählen roter Blutkörperchen nach der in dieser Arbeit angewendeten Technik betragen 2,53 %.
2. Die Fehlerquellen beim Zählen weisser Blutkörperchen sind 5,2—6,3 %.
3. Die Fehlerquellen bei Differentialzählung sind ca 5 %.
4. Bei Fütterung mit frischer Ochsenmilz tritt bei normalen Kaninchen und Meerschweinchen eine Reduktion in der Anzahl roter Blutkörperchen von durchschnittlich 11 % und weisser Blutkörperchen von durchschnittlich 21 % ein. Die Veränderungen sind in der Regel nach Verlauf von ca 2 Stunden ausgeglichen.
5. Die Reduktion in der Anzahl weisser Blutkörperchen wird in erster Linie durch die Lymphocyten bedingt, deren absolute Anzahl um durchschnittlich 37 % sinkt. Die Leukocytenmenge ist auch oft sinkend, dann tritt in vielen Fällen eine Steigerung ein.
6. Diese Eigentümlichkeiten des Blutbildes nach einer Milzfütterung beruhen teils auf Konzentrationsveränderungen im Blute, teils auf einer ungleichmässigen Verteilung der Blutelemente innerhalb des Gefässgebietes.
7. An hämolytischer Anämie (Pyrodinanämie) leidende Meerschweinchen bieten nach Milzfütterung ein ähnliches Blutbild dar wie normale Tiere. Die Reaktion der Erythroblasten auf Milzfütterung ist noch nicht festgestellt.
8. Mit rohem Fleisch und Zusatz einer dem Eisengehalt der Milz entsprechenden Menge von Liquor ferri albuminati gefütterte Meerschweinchen und Kaninchen¹ bieten keine der für Milzfütterung charakteristischen Symptome dar.
9. Meerschweinchen und Kaninchen zeigen bei täglich ausgeführten Milzfütterungen während der Entwicklung einer chronischen hämolytischen Anämie eine weniger ausgesprochene Blutdestruktion und einen besseren Gesamtzustand als die Kontrolltiere.
10. Sofern während der Intoxikationsanämien Regenerationspausen eingeschoben werden, ist in der Regenerations-

fähigkeit bei den milzgefütterten Tieren und den Kontrollen kein Unterschied vorhanden.

11. Bei sekundären Verblutungsanämien wird die Schnelligkeit der Regeneration dadurch bedingt in wiefern Eisen zugeführt wird oder nicht. Frische Ochsenmilz nimmt in dieser Hinsicht keine Sonderstellung vor gewöhnlichen Eisenpräparaten (Liquor ferri albuminati) ein.
-

Literatur.

1. DANILEWSKY: Cit. nach KRUMBHAAR und MUSSER.
2. KRUMBHAAR und MUSSER. Journ. of exp. Medic. 1914. Vol. XX.
3. ICHIKAWA. Zeitschr. f. Imm. forsch. Bd. 18.
4. GUTMANN. Ebenda. Bd. 19.
5. DOLD. Ebenda. Bd. 10 und 22.
6. ARONSEN. Berl. kl. Wochenschr. 1913.
7. GOLDSCHIEDER und JACOB. Zeitschr. f. kl. Med. Bd. 25. 1894.
8. LEWIS und MARGOT. Journ. of exp. Medic. 1915. Vol. XXII.
9. REINERT: Die Zählung der Blutkörperchen. 1891.
10. ELLERMANN und ERLANDSEN. Afhandl. fra Kgl. Fred. Hospit. Bd. 2. 1909—1910.
11. KLIENEBERG und CARL: Blutmorphologi der Laboratoriumstiere. 1912.
12. BRINCKERHOFF und TYZZER. Journ. of Med. Research. 1902.
13. KJER-PETERSEN: Om Tælling af hvide Blodlegemer. 1905.
14. HASSELBALCH und HEYERDAHL. Kgl. danske Vidensk. selsk. Forhandl. 1907. Nr. 5.
15. BECKER. Deut. Arch. f. klin. Med. Bd. 70. 1901.
16. TÜRCK. Vorles. klin. Hämatologi. 1912.
17. BÜRGER. TIGERSTEDT: Handbuch der fysiolog. Metodik. Bd. II. 2 Abt. S. 37.
18. GRIMSGAARD: De mørke maaneders indflydelse på blodet. Vidensk. Selsk. skrifter. 1910. Nr. 6.
19. LAACHE: Die Anämie. 1883.
20. ELLERMANN und ERLANDSEN. Hospit. Tid. 1909. S. 1553.
21. AUSTONI und TEDESCHI. Ref. Fol. Hämatolog. 1910. Bd. IX.
22. BERTELLI, FALTA und SCHWEEGER. Zeitschr. f. kl. Med. Bd. 71. 1910.
23. COHNSTEIN und ZUNTZ. Pflüg. Arch. 1888. Bd. XLII.
24. ELLERMANN und ERLANDSEN. Hospit. Tid. 1909. S. 406. 1910. S. 1009.
25. ELLERMANN und ERLANDSEN. Hospit. Tid. 1910. S. 1009.
26. JÖRGENSEN: Undersög. over kortvar. Svingn. i Leukocyttallet. Kjöbenhavn 1915.
27. HERZ. Deut. Arch. f. klin. Med. 1903. Bd. 79.
28. SCHAUMANN und ROSENQVIST. Zeitschr. f. kl. Med. Bd. 35. 1898.
29. DELEZENNE. Arch. de Physiol. Bd. 30. 1898.
30. RÜCHEL und SPITTA. Arch. f. exp. Pathol. und Pharm. Bd. 49. 1903.
31. KNÖPFELMACHER. Wien. kl. Woch. 1893. Pag. 810.
32. BECKER. Deut. Arch. f. kl. Med. Bd. 70. 1901.
33. PORT und BRUNOW. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1914.
34. PEARCE, AUSTIN und PEPPER. Journ. of exp. Med. 1913. Vol. XVII.

Some investigations concerning the gastric secretion in children of 1 to 4 years suffering from diseases of the stomach-intestine, together with some remarks as to the treatment.¹⁾

By

AAGE TH. B. JACOBSEN.

M. D. Assistant physician.

While numerous systematic investigations concerning the stomach secretion in children under one year of age have been published, our knowledge of same with regard to children more than one year of age is limited in extent. Disorders of the stomach-intestine of last mentioned children are, however, of great importance. Gastroenterocolitis are daily sufferings though, as a rule, of less serious importance, than to children under one year of age.

By the application of test meals consisting of barley water, milk or the like upon children under one year of age, muriatic acid and pepsin were found in small quantities. The hydrogen ion concentration is found by several authors at 10^{-5} , where the stomach contents give no reaction on congo paper, as the latter requires a hydrogen ion concentration in which p. H is $\div 4,5$ to be affected.

ADOLPH MEYER²⁾ has made investigations on healthy infants and infants with acute and chronic disorders of the stomach-

¹⁾ Lecture held at the Danish Pediatric Society.

²⁾ Bibliotek f. Læger 1902.

intestine without finding with the latter any considerable differences in the secretion of the gastric juice, save those that could be shown from day to day with healthy children. He is therefore of the opinion that in clinical respect the investigation of the secretion of the gastric juice is of no importance with infants less than one year of age.

KBONENBERG¹⁾ has made investigations on a few children above one year by EWALD's test-meal and has found a hydrogen ion concentration at 10^{-4} and 10^{-3} .

WEGNER²⁾ has examined at a public clinic 80 children between 2 and 13 years. Twice he found hyperacidity and 16 times achylia. The cause of which he derives from a neuropathic constitution.

With a number of children from 1 to 4 years, suffering from acute and chronic disorders of the stomach-intestine, I have made investigations on the secretion of stomach. For the investigations I have made use of EWALD's test meal in a slightly modified form. In order to be able to judge as to the results of these investigations, knowledge of normal condition is, of course, required. For comparison I have therefore examined a number of children, who were not suffering from disorders of stomach-intestine.

Before dealing further with the results of these investigations, I will briefly account for the methodic.

Methodic.

As test meal, 20 gr. rusk soaked in 175 gr. water was used. The usual EWALD's test meal consists of 35 gr. rusk and 250 gr. water. The meal is given on an empty stomach and taken three quarters of an hour after the child had completed the meal. The following short statement seems to show, that the secretion was in full activity at that moment.

¹⁾ Jahrb. f. Kinderheilk. Bd 82. Hefte 5.

²⁾ Arch. f. Kinderheilk. 63.

Alice M.

D a t e	16/10	17/10	18/10	21/10
Time	1/4 hour	1/2 hour	3/4 hour	1 hour
Quantity	10 cc	10	22	9
Günzburg	0	0	0	0
Congo	0	5	0	5
Phenolphthalein	7	25	28	24
Appearance	badly chymified	well chymified	well chymified	well chymified.

With few exceptions I have myself taken the test meals from the children, which was as a rule easily accomplished by means of a thin stomach-probe and MADSEN's baloon. The appearance of the contents of the stomach is recorded. The quantity of mucus is indicated by +, ++, +++, defined by BOAS' method. For titration 5 or 10 cc unfiltered contents were made use of. The quantity of free muriatic acid is defined by the GÜNZBURG's test. The congo-paper was of my own manufacture. As liquid for comparison, a mol/10 secondary natrium-citrate was used.

The total acidity is defined by titration with phenolphthalein as indicator. The METT's method was used to measure the quantity of pepsin. I have followed the same method of proceeding as Miss Johanne Christiansen¹) for the determination of acid and pepsin.

Investigations of the gastric secretion in children not suffering from stomach-intestine diseases.

The children examined have been in the ward for various other illnesses than diseases of the stomach- intestine canal. Two thirds of the children had had lung troubles as bronchitis, bronchopneumonia, etc. although all were in perfect health when the investigation took place; only No. 9 could not be regarded as reconvalescent, as he was suffering rather considerably from anemia.

In table 1 the results of the investigations of the gastric secretion are given. The diagnosis is also to be found and with regard to those children who had been feverish, a state-

¹ Bestemmelse af fri og bunden Saltsyre i Maveindhold, København 1912.

ment is given of the time they had been free from fever, when the investigation took place.

Table 1.

No.	Age	Diagnosis	Remarks	Ewalds test-meal				
				Quantity	Günz.	Congo	Phenolphth.	Pepsine
1	12 months	Bronchitis, rachitis	3 days after fever	53	0	0	17	< 1 mm.
			12 " " "	25	0	0	12	1 "
			14 " " "	125	0	trace	14	
2	12 "	Bronchitis, rachitis		32	0	10	35	
3	13 "	Bronchopneumonia	22 days after fever	18	0	13	40	3 "
4	14 "	"	6 " " "	7	0	20	57	
5	15 "	"	1 " " "	50	0	7	43	3 "
6	16 "	Pneumonia	25 " " "	5	0	6	30	
7	16 "	Bronchitis capillaris	4 " " "	13	0-5	27	61	
8	16 "	Varicellæ, bronchitis	14 " " "	40	10-15	30	52	6 "
9	16 "	Anemia	Hemoglobin 27 ()	22	0	22	61	7 "
10	16 "	Rachitis l. g		60	0-5	15	56	
				40	0	16	56	
11	16 "			25	0	18	58	
12	18 "	Bronchopneumonia	5 days after fever	58	0	16	52	2,7 "
13	18 "			22	0	0	28	
14	19 "	Bronchopneumonia	5 days after fever	30	0	6	55	4 "
15	21 "	Stomatitis		20	0-5	17	42	4 "
16	2 years	Tetania, rachitis			0	19	52	
17	2 "	Pyelitis		62	0	10	43	
				40	0	29	72	9 "
18	2 "	Bronchopneumonia		75	10-15	15	37	
				72	10-15	18	38	
				110	15-17	18	46	10 "
19	2 ¹ / ₄ "	Rachitis		37	4	22	52	
				80	10-15	17	38	8 "
				45	5-10	25	38	
20	2 ¹ / ₄ "	Bronchitis capillaris	11 days after fever	80	0	16	46	4 "
				27	0	11	48	
				35	0	15	45	4 "
21	2 ³ / ₄ "	Tub. pulm		70	0	6	48	2,9 "
				10	0-5	18	38	
22	3 "	Bronchitis	5 days after fever	75	3-5	21	47	6,5 "
23	3 "	Pneumonia	8 " " "	105	0-5	22	45	
24	3 ³ / ₄ "	"	14 " " "	72	10	14	52	6,5 "
25	4 "	Miseries		66	0-5	26	59	

A total of 36 test meals were given to the 25 children investigated. The quantity of the contents of the stomach taken varied from 7 to 125 cc, although it was only in a few cases that the quantity taken amounted to 10 cc only. In the other cases, about 20 cc or upwards were taken.

In No. 1 the stomach contents were on two investigations badly chymified, while on a third investigation, and in the case of the other 23 children it was well chymified. In No. 20 it was mixed with some mucus. In No. 1 and 17 slight quantities of mucus were found. *Free muriatic acid* made out by Günzburg's test was found with 10 children, the greatest amounts on titration by Günzburg's test lying between 15 and 17, with 7 of the children the Günzburg figures were between 0 and 5.

Reaction on congopaper was found with 22 of the children, the amounts lying between 6 and 30, with two only there was absence of Congo reaction viz.: with No. 1 a 12 month's child, and No. 13 one of 18 months. With the latter there was found a slight Congo reaction in test meal after $\frac{1}{2}$ and 1 hour. *The total acidity* varied between 12 and 72. With No. 1 the amounts found were between 12 and 17, with No. 13 there were 28. With both these children there was no Congo reaction. With the other children the amounts were greater. On the 36 test meals the figures of total acidity formed the following:

Total acidity between 10 to 19 3 times			
20	>	29	1
30	>	39	7
40	>	49	11
50	>	59	11
60	>	69	2
70	>	79	1

Thus among the greater part of the children the total acidity lay between 30 and 60. Investigation was made with 15 children for *pepsin*. With all of them some pepsin digestion was observed. With 11, digested albumen to an amount of from 1 to 7 mm, with 3: 8,9 and 10 mm respectively.

For comparison is stated that with healthy adults, Günzburg figures from about 15 to 45 are observed, Congo figures from about 30 to 60 and phenolphthalein figures from about 50

to 80 after EWALD'S test meal according to FABER.¹⁾ With pepsin digestion 8—12 mm of the albumen tubes used were dissolved. In 7 cases the investigation was repeated one or several times, with No. 1, 10, 17, 18, 19, 20, 21. As a general average there is a good conformity between the figures found in the different test meals. With No. 1 the Günzburg—Congo and phenolphthalein and the pepsin figures are the same. In case No. 10, the Congo and phenolphthalein figures were the same, although one day there was a slight Günzburg reaction. With No. 17, 18, 19, 20, 21 the figures are practically the same, at any rate the variations are not greater than those found with healthy adults.

Thus it seems, that the secretion of muriatic acid and pepsin with children between 1 and 4 years of age is not yet so strong as with adults, as with more than half the number of children no free muriatic acid — determined by Günzburg's test — was found in the test meal. Further, the Congo-acid phenolphthalein figures, are on an average lower than those of adults, and the case is the same with the pepsin figures. With two out of 24 children Congo reaction is entirely absent.

No material difference of the acid and pepsin figures within the different degrees of age of the children examined was shown. With one child (No. 7), 16 months old, Günzburg figures 0—5, Congo 27 and phenolphthalein 61 were found, and with one child of 2 ¹/₄ years of age (No. 20) the corresponding figures were 15 and 45.

The gastric secretion in children suffering from acute diseases of the stomach-intestines.

With 6 children an investigation was made by means of the said test meal. 3 of the children were 14 months, 2 were 20 months and one was 3 years of age.

All the children became ill suddenly, varying from one to 14 days before the day of their being brought to the hospital; they had vomited and had rather loose and often evil-smelling and slimy evacuations.

With No. 5 the evacuation had become normal before the child was brought to the hospital.

¹⁾ Lærebog i intern Medicin.

In table 2 the result of the investigation is stated, besides the nature of the evacuation at the time of the investigation.

As will be seen 12 to 14 cc were taken. In one case (No. 4) the stomach contents were badly chymified and contained mucus; in the other cases they were well chymified and did not contain any mucus. With one only (No. 6) normal acid figures with ample quantity of free muriatic acid were found. In the other five cases no Günzburg or Congo reaction was found on the first, or only investigation. With No. 2 the total acidity was normal, with phenolphthalein figures 55, with the other 4, 0 to 30 were found, thus conspicuously reduced. Also the pepsin secretion was reduced with these four children, with two (No. 1 and 3) it was completely neutralized. The investigation was undertaken several times during treatment in cases No. 4 and 5. No. 4 claims special interest. In this case we can see how the gastric secretion has improved at the same time as the digestion becomes normal. On examination, while the evacuation was loose, the contents of the stomach were slimy, achylic with a total acidity of 14 and pepsin figures at 3,5 mm. A week later, when the evacuation had become more natural, the total acidity had increased to 25, the pepsin figure to 4,5 and finally 14 days later free muriatic acid was found, pepsin figure 6,5, while the contents of the stomach were now well chymified without mucus. A similar condition may be found with adults suffering from gastroenteritis where the muriatic acid has been chiefly affected, whilst pepsin secretion has been affected to a less degree.

In case No. 5, in which the investigations took place with short intervals, there was no decided alteration of the secretion. On the first investigation the result was Congo 0., and total acidity 30; later on were found Congo 8, and *total acidity* 28. In both investigations the pepsin figures were 1 mm.

Among 6 children at the age from 14 months to 3 years, reduced muriatic acid and pepsin secretion were found with 5; the Günzburg, as well as the Congo reaction being absent. With one it was established, on repeated investigations, that the secretion became normal at the same time as the stomach-intestines were restored to health.

Table

No.	Age	Stay at Hospital	Date	Digestion
1	14 months	10/11—28/12 17	12/11	loose evacuation
2	14 >	3/5—27/5 18	15/5	natural >
3	14 >	8/11—12/12 17	12/11	loose >
4	20 >	1/11 17—1/1 18	2/11	thin >
			5/11	curdled >
			27/11	natural >
5	20 >	19/8—16/9 18	30/8	> >
			3/9	> >
			14/9	> >
6	3 years	13/11—24/11 17	15/11	thin >

Investigations of the stomach in children suffering from sub-acute and chronic diseases of the stomach-intestines.

To the group belong 24 children from 1 to 4 years old. With all of them the symptoms of diseases in the intestines were predominant, having often had for rather a long time loose, diarrheal and bad smelling evacuation. Besides more than one half of the children had gastric symptoms, vomiting and anorrhexia. These symptoms, however, vanished quickly at the hospital.

Thus 7 of the patients had displayed no gastric symptoms, either at home or in the hospital (No. 2, 3, 7, 10, 17, 22 and 24), with 7 others (No. 1, 4, 5, 8, 12, 15 and 16) it was stated that they had vomited at home and had anorrhexia, and finally 10 (No. 6, 9, 11, 13, 14, 18, 19, 20, 21 and 23) had showed a loathing for food as well as vomiting at home and at the hospital.

In table 3 the stomach investigations are stated, and further the age of the children the time at the hospital, time of test meal, digestion etc.

With the 24 children, 48 investigations with the above mentioned test meal took place.

A survey of the results must now be made of the cases

E w a l d s t e s t - m e a l

Quantity	Appearance	Mucus	Günzb.	Congo	Phenolphth.	Pepsin
5 cm ³	thin watery	0	0	0	0	0
5 "	fairly well chymif.	0	0	0	55	
5 "	" " "	0	0	0	14	0
5 "	badly chymified	++	0	0	14	3,5 mm
2 "	well chymif.	0	0	0	25	4,5 "
5 "	" "	0	0—5	20	54	6,5 "
0 "	" "	0	0	0	30	1 "
5 "	" "	0	0	5	30	
2 "	" "	0	0	8	28	1 "
5 "	" "	0	20—30	36	53	

where only one test meal was given, as well as of the first, in which the investigations were repeated.

The quantities taken varied between 10 and 110 cc. In 14 cases (No. 1, 4, 5, 6, 7, 9, 11, 12, 14, 17, 19, 20, 21 and 23 on their being brought to the hospital for the second time) Congo reaction proved to be absent. In 9 out of these 14, the contents of the stomach were badly chymified, with more or less mucus. The phenolphthalein figures were between 10 and 50, in 10 between 10 and 30, and in 4 between 30 and 50. Investigations for pepsin were made with 9; in the 7 (No. 1, 6, 7, 14, 20, 21 and 23) no increase of pepsin was found. in 2 (No. 9 and 12) 1 and 1,5 mm digested albumen was found.

Thus there is a decided decrease of the gastric secretion in these 14 cases. With 9 the test was repeated one or several times (No. 1, 5, 6, 7, 14, 17, 19, 20 and 25). With 8 the secretion improved, at the same time as the symptoms in the intestines vanished. With 5, 6, 7, 14 and 17, Congo reaction appeared. With four others, the improvement was distinguishable through the rise in the phenolphthalein figures. The pepsin secretion also showed development, thus with No. 7, in which case the test meals showed 0,1 and 2 mm digested albumen, No. 14 where we find 0, 1,5 and 4 mm, and 17 where

No.	Age	Stay at Hospital	Date	Digestion
1	11 months	$27/8$ 17— $23/7$ 18	$7/11$ 17 $16/11$ $25/3$ 18	thin evacuation , ,
2	13	$26/1$ — $3/4$ 18	$30/3$	natural evacuation
3	13	$21/9$ 17— $20/2$ 18	$1/11$ 17	thin
4	14	$10/7$ — $28/10$ 17	$16/10$	natural
5	14	$11/2$ — $27/3$ 18 $11/4$ — $5/5$ 18	$13/2$ $12/4$ $2/5$	loose thin natural
6	14	$4/9$ — $14/10$ 18	$14/9$ $25/9$ $11/10$	thin natural ,
7	15	$11/12$ — $29/12$	$12/12$ $17/12$ $22/12$	thin curdled natural
8	16	$11/12$ — $31/12$ 17	$12/12$	thin
9	17	$20/12$ 17— $6/1$ 18	$21/12$	curdled
10	17	$19/8$ 19	$19/8$	,
11	17	$26/1$ — $1/4$ 18	$30/3$	natural
12	18	$15/7$ — $8/8$ 18	$16/7$	obstipation
13	18	$10/11$ — $31/12$ 17	$15/11$ $22/11$	curdled evacuation ,
14	19	$11/12$ 17— $6/1$ 18	$12/12$ 17 $17/12$ $22/12$	thin natural ,
15	19	$16/1$ — $7/2$ 18	$19/1$	loose
16	20	$11/9$ — $15/12$ 17	$15/10$ $30/11$	curdled ,
17	20	$18/4$ — $7/5$ 18	$19/4$ $22/4$ $3/5$	loose , natural
18	21	$6/11$ — $27/11$ 17	$8/11$ $28/11$	, ,
19	2 years	$6/8$ — $24/8$ 18	$21/8$ $23/8$	, ,

E w a l d s t e s t - m e a l						
Quantity	Appearance	Mucus	Günzb.	Congo	Phenol-phth.	Pepsin
20	badly chymif.	+++	0	0	15	
45	„ „	0	0	0	16	0
32	well chymif.	0	0	0	42	
61	„ „	0	0	15	50	
24	badly chymif.	+++	0	11	42	3.4 mm
50	well „	0	0	0	28	
30	„ „	0	0	0	38	
84	„ „	0	0	15	43	
50	„ „	0	0	19	60	7 „
13	badly „	+	0	0	21	0
19	fairly well chymif.	+	0	4	22	0
45	well chymif.	0	0	5	28	trace
40	badly „	+++	0	0	22	0
25	„ „	+++	0	6	34	1 mm
13	well „	0	0—3	10	31	2 „
58	„ „	0	0—5	14	41	5 „
72	„ „	0	0	0	23	1 „
10	„ „	0	0	10	30	
—	„ „	0	0	0	32	
70	„ „	0	0	0	50	
18	„ „	0	0—5	8	41	6 „
22	„ „	0	5—10	22	47	6 „
15	badly „	+++	0	0	21	0
16	well „	0	0	5	30	1.5 mm
20	„ „	0	0	8	29	4 „
50	„ „	0	0	5	32	
20	„ „	0	0	11	38	
55	„ „	0	0—5	13	35	8.5 „
19	badly „	0	0	0	43	1.5 „
41	well „	0	0	15	59	5 „
50	„ „	0	0	14	55	5 „
32	„ „	0	0	4	43	5 „
34	„ „	0	10—15	34	59	
24	badly „	0	0	0	20	
25	„ „	0	0	0	27	

No.	Age	Stay at Hospital	Date	Digestion
20	2 years	$19/9-14/10$ 18	$21/9$	thin evacuation
			$25/9$	" "
			$3/10$	natural evacuation
			$14/10$	" "
21	$2\frac{1}{4}$ years	$27/12-31/12$ 17	$28/12$	curdled "
22	$2\frac{1}{4}$ "	$23/8-16/9$ 18	$25/8$	thin "
			$14/9$	natural "
23	3 "	$21/5$ 17— $25/1$ 18	$10/10$	thin "
			$30/10$	curdled "
			$11/2-1/4$ 18	thin "
			$15/3$	natural "
			$22/3$	" "
24	4 "	$29/9-15/10$ 18	$30/9$	loose "

the figures were 1, 5,5 and 5 mm. In one case only (No. 20) about the same condition was found on four investigations, with Congo reaction absent, low phenolphthalein figures and no pepsin.

A particular interest is attached to No. 23 who was in the ward several times. The first time the following figures were found, Congo 5, phenolphthalein 27 and pepsin 7; later on the contents of the stomach were slimy, badly chymified with Congo 0, phenolphthalein 15 and pepsin 0. When brought to the ward the second time the child was weakened very much through the diseases of the stomach-intestines.

With 10 children (No. 2, 3, 8, 10, 13, 15, 16, 18, 22 and 24) more normal conditions of secretion were found on the first or only investigation. With one only (No. 3) the contents were badly chymified, with considerable amount of mucus, with the remainder the appearance was normal and no mucus was found, 3 had free muriatic acid, No. 8 and 13 with G $\ddot{u}$ nzburg 0—5 and No. 24, 10—20. The Congo figures lay between 4 and 27, the phenolphthalein figures between 30 and 50 and the pepsin figures between 3 and 6 mm in 6 cases in-

Ewalds test - meal						
Quantity	Appearance	Mucus	Günzb.	Congo	Phenolphth.	Pepsin
15	badly chymif.	++	0	0	15	0
7	" "	++	0	0	11	
28	" "	0	0	0	14	0
25	" "	++	0	0	10	0
32	fairly well chymif.	0	0	0	21	0
20	" " "	0	0	18	48	3 mm
37	well chymif.	0	20—25	36	60	4 "
30	" "	0	0—5	14	28	
45	" "	0	0	5	27	7 "
14	badly "	+++	0	0	15	0
70	well "	+++	0	0	41	
40	" "	0	0	0	55	
110	" "	0	10—20	27	43	4 "

vestigated. Thus the conditions of these children seem to correspond fairly well with those of normal children. With a third of them there was, indeed, a rather higher total acidity with phenolphthalein figures above 50. This might prove that the gastric secretion also with some of these children suffering from disorders of the stomach-intestines was reduced, a view which is confirmed through the observation of the cases in which the investigation was repeated.

Thus in the case of No. 13, there was found on the second investigation higher Günzburg-Congo — and phenolphthalein figures, with 18 and 22 a considerable rise in the Congo figures was observed together with an appearance of Günzburg reaction.

Children above one year suffering from sub-acute and chronic diseases of the stomach-intestine, very often showed irregularities in the gastric secretion. With three fourths of the children examined achylia or hypochylia were found. The secretion of the muriatic acid and pepsin often improved or became fully normal at the same time as the disorders of the stomach-intestines were cured.

Several questions now arise, for instance regarding the

cause of the anomaly of the secretion stated, and concerning a possible conformity between the clinical symptoms and the result of the stomach investigations.

The cause of the reduction of the secretion of muriatic acid and pepsin must certainly be ascribed to a catarrh or inflammation of the stomach. However, I am not in possession of any p. m. material, but the whole impression of the children examined pointed towards a condition of inflammation of the intestinal canal, and I feel most inclined to suppose that the stomach was also affected, in other words, a gastritis.

With the children *suffering* from *achylia* and *hypochylia*, symptoms from the stomach were often found, with anorrhæxia and vomiting, but this, however, was by no means constant. In six of the fifteen children where the Congo reaction was absent, symptoms in the stomach were missing whereas on the other hand these were present in several of the children with more normal conditions of the secretion. As is the case with adults, we can often find cases with children where the symptoms of *achylia gastrica* are absent.

Besides the investigations of the conditions of the stomach I have also made examinations of the intestines. These latter are but few, however, and have not given any conclusive results. I have examined the evacuations for mucus, blood, matter and starch, as well as examined the reaction and ability of fermentation with SCHMIDT'S fermentation apparatus. Only so much can be stated that no fermentation was found in the cases investigated.

The treatment of acute and chronic disorders of the stomach-intestines in children not suckled.

My interest in the question of the treatment originates from the time when I was assistant in the infant ward of the »Rigs Hospital» in Copenhagen (Professor C. E. BLOCH) a few years ago.

I had before me children (not suckled) and somewhat older children suffering from diarrhea who had been treated with binding foods, before they were brought to the hospital. Here in the ward they were quickly restored to health on milk diet. When I came to Bispebjerg Hospital as assistant physi-

cian, I also noticed that children above the suckling age were treated with milk or milk preparations with good result.

Consequently on the request of the head physician Dr. BING I have continued with this treatment and shall now proceed briefly to state the results.

Children suffering from acute disorders of the stomach-intestines have been treated in the same manner, as those suffering from chronic disorders.

In its broad features the treatment was the following: — During the first few days after having been brought to the hospital the patients have been given raw oatmeal soup, often after having been on water diet for the first 12 hours, when they were moreover given 5 grams of castor oil. After that most of the children were given $\frac{1}{4}$ liter milk, and one or two days later $\frac{1}{4}$ liter milk gruel and some short time after a diet, consisting of rusks, $\frac{1}{2}$ liter milk, $\frac{1}{4}$ liter milk gruel, $\frac{1}{2}$ liter water gruel and finally a diet consisting of rusks and wheaten bread, $\frac{1}{2}$ liter milk, $\frac{1}{2}$ liter water gruel, milk gruel, porridge, sweet sago soup, fish and minced fish with melted butter. Finally we have given mashed potatoes, forced-meat, and tea. A small number of the children were given milk-free diet for two or three weeks, consisting of water gruel, groats boiled in water, bilberry soup, rusks, and later on fish and minced fish.

Acute cases.

This group comprises 14 patients with 6 of whom stomach investigations have been made.

Already a few days after having been brought to the hospital, 9 of the children were given milk and milk gruel, according to the treatment outlined above. In two cases the evacuation became normal already before given milk, with the others it became normal in the course of a few days. In only one case it took about a fortnight.

4 of the children were given milk-free diet for from 11 to 21 days; with one the evacuation became normal after 21 days, with the others the evacuation was loose or thin, while being kept on this milk-free diet, but it became normal almost at once as soon as they were given milk. One of the patients afterwards had a relapse while in the ward. The evacuation

became normal again after a diet of water and oatmeal soup for three days. All the patients left the hospital restored to health and were given about $\frac{1}{2}$ liter milk with diet, before leaving the hospital.

Chronic cases.

This group comprises 26 children, two of which were brought to the ward twice and one three times. In the following I shall briefly state an account of these 30 treatments. In the 26 cases we gave milk in course of some days, as a rule according to the above mentioned treatment, the manner of proceeding being first water gruel, then $\frac{1}{4}$ liter milk and so on. In 16 of these cases, health was quickly restored. In 3 cases the evacuation became normal even before given milk. With the remainder the evacuation became normal after one, two or three weeks. In the other 10 cases, the evacuation did not become normal so quickly. In three cases, after the elapse of about two weeks, milk-free diet was adopted for some days, without any effect, however. When milk was again given, the evacuation became normal. In a 4th case the evacuation became normal after a few days during which the child was given gruel only. In the remaining 6 cases it remained stubbornly thin or curdled in spite of periods, partly with and partly without milk. In one case the evacuation became normal in the course of $2\frac{1}{2}$ months with fever diet. In two cases the evacuation became normal after 3 and $3\frac{1}{2}$ months respectively, in which cases the diet given was at last increased, a soup diet with $\frac{1}{2}$ liter milk being added. Finally in 3 cases the treatment was unfinished, the family in one case removing the child from the ward after 7 weeks. The child thrived well, but the evacuation was not to be depended on. In another case the child was discharged when we left the ward.

Finally, in the third case, the child was discharged after having been at the hospital for nine months.

Our diagnosis, however, was in this case not general chronic enteritis, but an insufficiency of pancreas, because the child's evacuation for long periods was peculiarly metallic and gray with a high percentage of fatty acid as well as containing fibrous tissue and muscular fibres.

Finally must be mentioned the 4 cases in which we commen-

ced with milk-free diet for two to three weeks. In one case, a child suffering from tetany, the evacuation became normal in the course of ten days with this diet; with the three others we gave milk because the evacuation was still thin or loose after the elapse of 3 weeks, upon which the evacuation became normal at once.

It appears to me that upon the whole we have achieved excellent results through the treatment of the acute as well as the chronic disorders of the stomach-intestines with *milk diet*.

The milk has proved not to be injurious but has practically been beneficial for the cure.

Convincive in this respect were the cases in which the evacuation was thin, slimy or curdled while the children were given milk-free diet, but became normal directly the children were given the same diet with $\frac{1}{2}$ liter milk.

The *milk-free diet* seldom led to the desired result, as in only a few cases we observed that the evacuation became normal when the milk diet was suspended for a few days.

We got a decisive impression that in the cases where milk-diet did not achieve the desired result, the milk-free diet similarly failed.

In persistent cases we have tried the »Eiweissmilch» of FINKELSTEIN but without particularly good result; possibly it may be that we gave up its use too early, as the beneficial effect of the »Eiweissmilch» is constantly mentioned in literature.

Finally I shall refer to the experience gained through some of the long lasting cases, where we increased the food, in spite of the loose thin evacuation. In a few of these cases we observed that the evacuation became normal when the children were given minced meat and mashed potatoes. One of these cases was a child who at Christmas received some sweets and other rich Christmas food, and where the evacuation at once became more normal. We took this as a hint and gave the children a diet, with mashed potatoes and forced meat, the effect of which was entirely favourable.

Finally I shall only emphasise that the investigation of the stomach gives no firm points as to the treatment, the course being the same both in the cases where there was evi-

dent anomalies in the stomach secretion, as well as in those in which the latter was normal.

I want to thank the head physician H. BING M. D. for having requested me to take up this work and for the interest with which he has followed the investigations.

Aus dem pathologischen Institut am Krankenhause Sabbatsberg zu
Stockholm (Vorstand: Prof. Dr G. HEDRÉN).

Parathyreoideastudien I.

Zur normalen Anatomie der Glandula parathyreoidea.

Von

Dr Med. H. BERGSTRAND.

KAP. I.

Einleitung.

Glandula parathyreoidea wurde wie bekannt zum ersten Male von SANDSTRÖM beschrieben (1880). Schon vorher waren doch wie SANDSTRÖM bemerkt, solche Drüsen von REMAK und VIRCHOW beobachtet worden, welcher letztere sie als akzessorische Schilddrüsen auffasste.

SANDSTRÖM gibt einen sehr genauen und eingehenden Bericht über die Anatomie der Drüse beim Menschen. Nach SANDSTRÖM sind die Drüsen — zwei auf jeder Seite — in der unmittelbaren Nähe der Schilddrüse an der hinteren Fläche der Seitenloben oder in der Nähe ihres unteren Randes zu suchen. Oft findet man beide Drüsen in der Nähe des Eintrittes der Art. thy. inferior in die Schilddrüse, der bei dem hinteren inneren Rande gerade da, wo die vertikale obere Hälfte der hinteren Fläche der Schilddrüse in den unteren nach vorne abfallenden Teil übergeht, stattfindet. Die eine Drüse liegt da über, die andere unter der Arterie. »Nicht selten findet man sie indessen mehr nach ausen in der Nähe des äusseren Randes der hinteren Fläche, oder die eine von ihnen ist weiter nach unten gerückt bis an den unteren Rand der Schilddrüse,

ja bisweilen liegt sie ein Stück unterhalb derselben auf der Trachea oder in dem die Trachea umgebenden Fett». In ein paar Fällen fand SANDSTRÖM die untere Drüse an der vorderen Fläche der Seitenlobe. »Die Lage sowohl als das Verhältnis zu der Schilddrüse zeigt vielfache Variationen und irgend eine Symmetrie in dieser Hinsicht zwischen den Drüsen an den beiden Seiten scheint nicht vorhanden zu sein». Nicht weniger wechselnd ist die Grösse und die Form. Die obere Drüse hat oft eine langgestreckte Form mit der Längsachse parallel mit dem hinteren inneren Rande der Schilddrüse. Bei Kindern ist die Drüse kleiner, »wenn auch nicht relativ zu der Schilddrüse». Die Farbe ist wechselnd, gewöhnlich rotbraun am häufigsten mit einem Stich ins Gelb. Die Blutversorgung findet durch Arterienzweige von der Art. thy. inf. statt, die Venen münden entweder in die grossen Venenstämme, die sich an der Fläche der Schilddrüse verzweigen oder auch direkt in die Venae thy. inf. laterales.

Die Drüsenzellen, meint er, sind von zweierlei Art. Am meisten kommt ein Typus mit in der Regel ziemlich spärlichem feinkörnigem, bisweilen reichlicherem Protoplasma vor, das da bisweilen recht lange Ausläufer zwischen angrenzenden Zellen bildet. Diese Zellen zeigen in frischen Drüsen und bei zuverlässiger Fixierung keine deutlichen Grenzlinien. In nicht sehr frischer Drüse oder bei Chromsäurehärtung treten dagegen zwischen den Zellen »bald schmale, bald hautartig ausgebreitete Fäden» hervor, die als Kittsubstanz zwischen den Zellen aufzufassen sind, welche durch die Schrumpfung der Zellen zum Vorschein gekommen ist. Die Zellen enthalten sehr oft Fettkörnchen. Die Grösse der Körnchen ist wechselnd, die grössten sind gewöhnlich ungefähr ebenso gross, wie der Zellkern. In durch Überosmiumsäure fixierten Präparaten findet man bisweilen in den isolierten Zellen ungefärbte, homogene, stark lichtbrechende Kugeln, in ätherischen Ölen und Äther unlöslich, die SANDSTRÖM als Kolloid auffasst.

Seltener ist die andere Art von Zellen. Diese zeigen ein bedeutend reichlicheres, stark granuliertes, ziemlich stark lichtbrechendes Protoplasma, das den Kern vollkommen deckt, so dass dieser in den ungefärbten Präparaten unsichtbar wird. Sie sind in grösseren und kleineren Gruppen gesammelt, gewöhnlich an der Fläche der Drüse, bisweilen in dem Inneren derselben, und sind deutlicher gegen einander abgegrenzt.

Über die Anordnung des Drüsenparenchyms äussert SANDSTRÖM folgendes: »Die von den jetzt beschriebenen Zellen zusammengesetzte Drüsensubstanz zeigt, was ihre gröbere Anordnung betrifft, vielfache Variationen und zwar nicht nur bei verschiedenen Individuen, sondern auch in verschiedenen Präparaten von einer und derselben Drüse. Oft zeigt sie sich als eine einzige zusammenhängende Zellmasse, deren Kontinuität nur von in die Drüse eindringenden Gefässen mit ihrem spärlichen Bindegewebe abgebrochen ist. Den ziemlich zahlreichen Kapillargefässen, die sich in der Drüse verzweigen, fehlt es dagegen an irgend einem sie bekleidenden Bindegewebe, so dass ihre Wände unmittelbar an den Zellen liegen. In anderen Fällen tritt ein reichliches interstitielles Bindegewebe auf, das, die Verzweigungen der Gefässe begleitend, der Drüsensubstanz eine mehr oder weniger ausgeprägte, netzförmige Anordnung gibt. Die histologischen Elemente, woraus die Drüse im ganzen besteht, nämlich einerseits die Drüsenzellen, andererseits die Gefässe und das dieselben bekleidende Bindegewebe, bilden also in diesem Falle zwei Netze, von denen das eine in die Maschen des anderen eingefügt ist. — — — Nicht so selten hat das Netz eine mehr ausgedehnte Form, so dass die Zellen in langgestreckten Balken liegen, die hier und da durch kürzere Balken vereint sind. Übersieht man diese, kann man leicht dazu verleitet werden zu glauben, dass die Zellen in von einander vollständig getrennten Strängen angeordnet liegen, was ich bei genauer Untersuchung nie vorgefunden habe. Schliesslich kann die Drüsensubstanz auch in grösseren oder kleineren von einander vollständig getrennten Zellhaufen verteilt sein. — — — Besonders will ich hervorheben, dass das Vorkommen der ebengenannten Zellhaufen oder Follikeln keineswegs auf Teile der Drüse beschränkt, ist, wo die Zellanordnung im Übrigen retikulär ist, sondern gleich oft an die Fläche einer Drüsenpartie vorkommt, deren Parenchym mehr zusammenhängend ist. — — — In der ganzen vorhergehenden Darstellung des Baues der Drüse sind die Zellhaufen, Zellstränge oder die zusammenhängenden Zellmassen erwähnt worden, als seien sie vollkommen solide Bildungen. Dies ist indessen bei weitem nicht immer der Fall. Man findet nämlich ziemlich oft hier und da in einem Präparate grössere oder kleinere von Drüsenzellen abgegrenzte Kavitäten, die in den allermeisten Fällen einen ziemlich durchsichtigen, vollkommen

homogenen und stark lichtbrechenden Körper einschliessen, der in der Form gewöhnlich rund mitunter elliptisch ist. Seinem Aussehen und seinen Reaktionen nach stimmt er ganz und gar mit den vorher erwähnten, runden Körpern überein, die man bisweilen in dem Protoplasma der isolierten Drüsenzellen findet und die, wie ich es auf angeführten Gründen behauptete, aus Kolloid bestehen». SANDSTRÖM gibt weiter an, dass die Kolloidkörnchen in chromfixierten Präparaten von Hämatoxylin stärker als die Zellkerne gefärbt werden. »In einem solchen Präparate werden alle auch die allerkleinsten Kolloidkörnchen, die oft nicht grösser als ein Zellkern sind, vollkommen deutlich. Wie sich diese die kleinsten Kolloidkörnchen zu den Zellen verhalten, ob sie in oder zwischen denselben liegen, ist oft wegen der Undeutlichkeit der Zellgrenzen und der Winzigkeit der Zellen schwer zu entscheiden. Dass sie innerhalb der Zelle liegen können, ist schon vorher erwähnt». Über die Alveolbildungen schreibt SANDSTRÖM folgendes: »Die Wände derselben bestehen aus den oft unveränderten Drüsenzellen in einer oder mehreren Schichten je nach der Grösse der Zellhaufen oder der Alveolen; sind die letzteren relativ gross, bestehen ihre Wände nicht so selten aus einer einzigen Zellschicht. Bisweilen findet man diejenigen die Alveolen am nächsten umschliessenden Zellen protoplasmareicher und zu ihrer Form von dem in der Drüse gewöhnlichen Zelltypus etwas abweichend. Sie sind mehr cylindrisch und nach aussen etwas breiter und in diesem breiteren Teil hat der Kern seinen Platz. Auch die Grenzen zwischen den einzelnen Zellen treten deutlicher hervor. Oft findet man in einem Zellhaufen zwei oder mehrere solche Alveolen von wechselnder Grösse, und in einem Zellstrang oder in einer langgestreckteren Follikel beobachtet man oft mehrere in Reihe liegende Alveolen. Die Alveolbildung ist indessen ein mehr ausnahmsweise auftretender Prozess, der sich nie so weit streckt, dass er alle Drüsenzellen in Anspruch nimmt. Auch die obengenannten, grösseren protoplasmareicheren, mehr lichtbrechenden Zellen, die man am häufigsten in der Nähe der Drüsenfläche findet, nehmen an dieser Alveolbildung teil».

Die interstitiellen Bindegewebebalken fand SANDSTRÖM gegen die Drüsensubstanz durch dünne Häutchen abgegrenzt, »die als ein Gegenstück zu den in anderen Drüsen nachgewiesenen Membranae propriae zu betrachten sind». Betreffend der feineren

Gefässverzweigungen in der Drüse schreibt er folgendes: »Das zu seiner Form äusserst unregelmässige Kapillarnetz liegt bei Drüsen mit einem zusammenhängenden Parenchym zwischen dessen Zellen ohne ein dasselbe umgebendes adventitielles Bindegewebe eingebettet. Bei der reticulären und follikulären Anordnung des Parenchyms umspinnen die Kapillaren die Balken und die Follikeln, dicht an der sie umgebenden Bindegewebemembrane liegend. Von dem also im Allgemeinen ausserhalb der Drüsensubstanz gelegenen Gefässnetze dringen jedoch einzelne Kapillaren in die gröberen Balken und grösseren Follikeln hinein, wobei sie wahrscheinlich die dieselben bekleidende Membrane ganz einfach durchbohren; wenigstens ist es mir nicht gelungen, auch bei Anwendung der stärksten Vergrösserungen irgend eine diese Kapillaren bekleidende Hülle zu entdecken, die als eine Fortsetzung der Membrana propria zu deuten sei».

SANDSTRÖM streckte auch seine Untersuchungen auf Hund, Katze, Pferd, Ochsen und Kaninchen aus. Er fand konstant bei diesen Tieren ähnliche Drüsen, wie die beim Menschen, aber meistens nur eine auf jeder Seite.

Ihrer Natur nach sind die Glandulae parathyreoideae nach SANDSTRÖM als embryonale Schilddrüsen aufzufassen. Er kam zu diesem Schlusssatz infolge der »Übereinstimmung, die besteht zwischen der Schilddrüse in ihren verschiedenen Entwicklungsstufen und den Parathyreoideadrüsen in den verschiedenen Variationen, die ihr feinerer Bau bei verschiedenen Individuen zeigt».

SANDSTRÖMS Arbeit wurde bekanntlich wenig gekannt und irgend eine Aufmerksamkeit wurde der Drüse erst dann zugewendet, als GLEY 1891, so zu sagen, dieselbe wiederentdeckte. Zuvor hatten jedoch WÖLFLE, BABER, HORSLEY und RAGOWITSCH, ohne Kenntnis von SANDSTRÖMS Untersuchungen zu haben, bei gewissen Tieren Parathyreoideadrüsen beobachtet und beschrieben, die sie als akzessorische embryonale Schilddrüsen auffassten.

GLEY fand bei seinen Experimenten, dass das Wegnehmen der blossen Schilddrüse das Experimenttier nicht tötete. In Übereinstimmung mit SANDSTRÖMS Auffassung von der Natur der Glandula parathyreoidea erklärte er dies als eine Übernahme der Funktion der Schilddrüse durch die zurückgelassenen Drüsen.

Den Beweis dafür meinte er zu geben, indem er Hypertrophie der restierenden Drüsen nachwies und — wie er meinte — eine Umwandlung derselben in Thyreoideagewebe. Diese Untersuchungen GLEYS haben später eine Menge anatomischer und experimentell physiologischer Untersuchungen veranlasst.

KAP. II.

Literaturübersicht.

Embryologie und Anatomie.

Durch Untersuchungen von PRENAUT, JACOBY, SIMON, GROSCHUFF u. a. wissen wir nun, dass Glandulae parathyreoideae beim Menschen und den Säugetieren von zwei verschiedenen Anlagen auf jeder Seite gebildet werden, nämlich von der dritten und vierten inneren Kiementasche. Die so entstandenen Parathyreoideae III und IV treten in sekundäre Verbindung, die erstere mit dem Thymus, die letztere mit der rudimentären lateralen Thyreoideaanlage. Durch das Verrücken des Thymus nach unten bildet nachher in postfoetalem Alter Parathyreoidea III die untere der beiden Drüsen.

Normal müssen also bei dem erwachsenen Menschen zwei Drüsen auf jeder Seite vorhanden sein. Dies fand SANDSTRÖM und seine Angaben in dieser Hinsicht sind später durch genaue Untersuchungen von KÜRSTEINER, WELSH, THOMPSON und HARRIS, FISCHER, IVERSEN u. a. bekräftigt worden. Andere Untersucher z. B. GETZOWA haben freilich nur in einer Minderzahl Fällen vier Drüsen gefunden, aber diese abweichenden Resultate erklären sich durch die Schwierigkeit die kleinen von der Umgebung oft wenig abweichenden Organe hervorzupräparieren. Ungeschickte Dissektion mag auch die eigentümlichen von FORSYTH gegebenen Mitteilungen erklären, dass die Parathyreoideadrüsen mit steigendem Alter in Anzahl abnehmen sollten, so dass sie während des ersten Lebensjahres 4—6, zwischen dem 1.—10. Jahre 3—4 und nach dem 10. Jahre nur 2 an der Zahl sind. Ausser diesen vier Drüsen kommen ausnahmsweise kleine akzessorische Glandulae parathyreoideae vor. Sie wurden zuerst von SCHAPER und KÜRSTEINER nachgewiesen, welcher letztere bei Serienschnittuntersuchungen an Embryonen und Kindern in erstem Lebensjahre in gewissen Fällen

1—2 überzählige Drüsen zwischen der Thyreoidea und der Thymus liegend fand. Diese Angaben wurden unter anderen von ERDHEIM bestätigt, der bisweilen noch mehrere solche kleinen Drüsen fand, ebenso wie in letzter Zeit von IVERSEN. Dass Glandulae parathyreoideae ausnahmsweise auf 3 oder 2 reduziert sein können, geht ebenfalls aus den obengenannten Untersuchungen von KÜRSTEINER und ERDHEIM hervor. Nach IVERSEN fehlt immer eine untere Drüse, nie eine obere. Ausser den obengenannten akzessorischen Parathyreoideadrüsen, die wahrscheinlich mit Sicherheit vorkommen können, meinen GETZOWA und MICHAUD in gewissen Fällen zersprengte Haufen von Parathyreoideazellen innerhalb der Schilddrüse nachgewiesen zu haben. GETZOWA behauptet, dass diese eine Parathyreoidea V seien, von einer fünften Kiementasche stammend. Diese Angaben warten doch noch auf Bestätigung. PEPERE beschreibt Parathyroid-Inseln in dem Bindegewebe des Halses zerstreut [dans le tissu cellulo-adipeux du cou à une plus ou moins grande distance de la region thymique] und oft nur aus 3—4 Zellen bestehend. Ob es sich hier wirklich um Parathyreoideagewebe handelt, kann, wie HAMMAR bemerkt, mit Fug fraglich erscheinen. In diesen Zusammenhang mag jedoch hervorgehoben werden, dass nach PEPERE und HANSON bei dem Kaninchen während des Embryonallebens ein Parathyreoideastrang längs der Thymus vorhanden ist, der das Vorkommen akzessorischer Parathyreoideadrüsen in der Thymus bei diesen Tieren erklärt. HANSON schreibt darüber folgendes: »Aus der obigen Darstellung ist ganz deutlich ersichtlich, dass die akzessorischen, vorzugsweise interthymisch belegenen Parathyreoideadrüsen beim Kaninchen aus einem von der Parathyreoidea III ausgehenden, konstant vorkommenden Parathyreoideastrange hervorgehen, der längs dem Halsteil der Thymus hinabwächst und sich weit in den Brustteil hinein erstrecken kann — — — Sekundär tritt eine Aufteilung des Parathyreoideastranges in kleinere unregelmässige Stücke ein. Diese Aufteilung scheint in verschiedenen Fällen sehr verschieden ausfallen können. — — — Der Hauptsache nach sind diese Resultate demnach wohlgeeignet die Erklärung für die Entstehung der akzessorischen Parathyreoideadrüsen zu bestätigen, die PEPERE gegeben hat. Nach RUBEN kommt ein solcher Strang auch beim Meerschweinchen vor. Bei dem Menschen scheint er dagegen nach HAMMAR zu fehlen. KÜRSTEINER und v. VEREBÉLY

haben hervorgehoben, dass »das untere Epithelkörperchen beim Menschen stets in inniger Beziehung zur oberen Spitze der Thymus liegt«.

In einer späteren Arbeit (1914) hat PEPERE noch einige Zellinseln in dem Fettgewebe um die Parathyreoidea und Thymus beschrieben, die er als ein besonderes Organ mit innersekretorischer Funktion betrachtet und dem Namen »corpo o organo para-paratiroideo-timico« gegeben hat. Die-es Organ, das nur bei Foetus und Neugeborenen vorkommt, hält er für identisch mit ähnlichen Bildungen, die von VERNON, RONCONI, SILVAN, TIXIER et FELDZER und PENDE beschrieben sind. Nach KOHN sind jedoch die von PENDE beschriebenen Drüsen nichts anderes als die wohlbekannten bei jüngeren Individuen vorkommenden Fettorgane.

Die Lage der Parathyreoideadrüsen ist der Gegenstand sehr eingehender und genauer Untersuchungen von WELSH, IVERSEN, FISCHER u. a. gewesen. Sehr viel über das hinaus was SANDSTRÖM angegeben hat, hat man nicht gefunden. Es ist festgestellt worden, dass die obere Drüse, was ihre Lage betrifft, weniger Variationen zeigt, als die untere, die manchmal schwer wiederzufinden ist. Nach MAC CALLUN liegen die Drüsen gewöhnlich symmetrisch, nach IVERSEN ist dies nur ausnahmsweise der Fall. Schon SANDSTRÖM beobachtete, dass die Drüsen in einer gewissen Beziehung zu der Arteria thyroidea inferior stehen. Nach FISCHER teilt sich diese, bald nachdem sie die Rückseite der Arteria carotis communis gekreuzt hat, und ehe sie die Hinterseite der Schilddrüse erreicht, gewöhnlich ($45\frac{1}{3}\%$) in zwei Äste, einen oberen und einen unteren, seltener ($21\frac{1}{3}\%$) in drei und übrigen Fällen ($33\frac{1}{3}\%$) in eine Menge kleiner Zweige.

Fast ausnahmslos fand FISCHER die Parathyreoideadrüsen in respektive der oberen und unteren von diesen Arterienverzweigungen liegend. Sowohl über, als hinter der oberen, als auch vor und unter der unteren gehen Arterienzweige, so dass die von KOHN und WELSH und CIVALLERI stammende Angabe, dass die Arteria thyroidea inferior eine Grenze zwischen der oberen und unteren Drüse bilden sollte, nach FISCHER nicht immer richtig ist. Die obere Drüse liegt nach FISCHER mitten an der Hinterseite der Schilddrüse. Sie kann weit kranial verschoben sein bis an die obere Spitze der Thyreoidealobe, caudal aber gewöhnlich nicht unter die Mitte der Schilddrüse.

Die untere Drüse, sagt er weiter, nähert sich, während sie sich nach vorne verschiebt, immer mehr dem unteren Pol der Thyreoidea, kann aber auch bedeutend unterhalb ebenerwähnten Punktes in dem Fettgewebe um die Trachea liegen.

Bisweilen liegen die Drüsen an der medialen Fläche der Thyreoidea zwischen dieser und dem Oesophagus oder der Trachea, aber nach WELSH nie vor dem Ligamentum thyroideae laterale. Mitunter können die Drüsen so nahe einander liegen, dass sie eine Drüse zu bilden schienen. In seltenen Fällen können, wie WELSH und KÜRSTEINER es nachgewiesen haben, sämtliche vier Drüsen auf einer Seite liegen. Was das Verhältnis der Parathyreoidedrüsen zu der Kapsel der Glandula thyroidea betrifft, so wird angegeben, dass sie so gut wie immer ausserhalb derselben liegen. Bisweilen können sie freilich von Thyreoideagewebe ganz umgeben liegen dadurch dass ein Lappen dieses Gewebes sie überdeckt, aber immer ist da eine Schicht von Bindegewebe vorhanden, die die Parathyreoidedrüse rundum isoliert. Nach KÜRSTEINER ist es nicht ungewöhnlich dass die Drüse in einer Grube in der Schilddrüse eingekeilt liegt.

Die Arterienversorgung der Glandula parathyroidea geschieht, wie schon angedeutet ist, von der Arteria thyroidea inferior. Nur in seltenen Ausnahmefällen wird nach IVERSEN und FISCHER die Drüse mit Blut von der Arteria thyroidea superior oder der Arteria Thyroidea ima versorgt.

Hinsichtlich der Grösse, Form und Farbe der Drüsen haben spätere Untersucher über SANDSTRÖMS Beschreibung nichts hinzuzufügen gehabt.

Histologie.

Die von SANDSTRÖM gemachte Einteilung in drei Typen mit Bezug auf das Verhältnis der Bindegewebestroma zu dem Drüsenparenchym wurde von KOHN und anderen Forschern aufgenommen. In der Literatur kommt später eine Menge mehr oder weniger gelungener Versuche mit etwas anderer Einteilung vor, aber da sie alle an Klarheit der ursprünglichen von SANDSTRÖM gegebenen nachzustehen scheinen, werden sie hier weggelassen. Der erste Typus, wo das Parenchym eine einzige zusammenhängende Zellmasse bildet ist — darüber ist man einig — für das Kinderalter kennzeichnend,

kann aber nach FISCHER und anderen bis in die allerletzten Dezennien vorkommen. Die Stroma kann Fettinfiltration zeigen, die sich mit steigendem Alter vermehrt so dass das Parenchym in von einander isolierten Inseln liegt. Diese infiltrierenden Fettzellen stehen in Relation zu dem Allgemeinen Nahrungszustand des Körpers.

Die Arterien, welche die Drüse versorgen, zerteilen sich rasch in ein reichliches Netz von kleineren Gefässen, die Kapillaren ähnlich sind. In der neueren Literatur wird auch angegeben, dass diesen Gefässen bekleidendes kollogenes Gewebe fehlt, wodurch die Endothelzellen in unmittelbarer Berührung mit den Drüsenzellen liegen sollten, ein Umstand, den viele mit der vermuteten innersekretorischen Funktion der Drüse verbunden haben. Offenbar ist man an PETERSENS Untersuchungen vorübergegangen, der durch Färbung mit Säurefuchsin-orange nach Chrom-Osmiumfixierung nach FLEMMING perivaskuläre Bindegewebefibrillen in den feinsten Gefässverzweigungen der Drüse nachgewiesen hat. Ebenso scheint man PETERSENS Angaben, dass diese Gefässe oft ein Netzwerk bilden, in dessen Maschen die Parenchymzellen eingeschlossen liegen, nicht beachtet zu haben.

Die Venen der Drüse sind mit Klappen versehen. (YANASE, OPPENHEIMER.)

In der Stroma haben PETERSEN, GETZOWA u. a. Mastzellen gefunden.

Die Drüsenzellen sind die letzten zwei Dezennien Gegenstand lebhafter Studien gewesen. Die frühesten mehr eingehenden Untersuchungen nach SANDSTRÖM sind von SCHAPER, MÜLLER, KÜRSTEINER und WELSH ausgeführt worden. Der letztere teilt die Zellen — in Übereinstimmung mit SANDSTRÖM — in zwei Arten. Die eine Art, die ein relativ schmales und »klares« Protoplasma und einen klaren, grossen Kern hat, nennt er Hauptzellen (Principal cells). Diese Zellen können bezüglich Grösse und Gestalt etwas wechseln. Das Zellprotoplasma kann absolut »klar« sein, aber in gewöhnlichen Fällen nimmt es eine diffuse Farbe von verschiedener Stärke an, das Protoplasma ist nicht distinkt granuliert und, wenn in einzelnen Fällen dies der Fall ist, sind die Granula ausserordentlich klein und nehmen nur basische Farbstoffe auf. In gewissen Fällen nimmt das Protoplasma gar keine Farbe an und die Zellen scheinen nur aus einer Hülle und einem Kern, der

oft exzentrisch liegt, zu bestehen. Hinsichtlich dieser Zellen führte MÜLLER den Ausdruck »pflanzliches Gewebe« für dem Parathyreoideagewebe ein, ein Ausdruck der nachher beständig in der Literatur zurückkommt. Die andere Art von Zellen ist grösser und ihre Protoplasma zeigt eine distinkte Granulierung. Die Zellkerne sind absolut und relativ kleiner als bei den Hauptzellen und haben ein dichter angeordnetes Chromatin, wodurch das Netzwerk gedeckt wird, und der Kern sich mehr homogen und dunkel gefärbt zeigt. Die Zellgranula sind stark eosinophil. Die oxyphilen Zellen können — sagt er — in kleinen, unregelmässig in der Drüse zerstreuten Inseln geordnet sein, sehr oft jedoch der Kapsel am nächsten liegend. Mitunter bilden die eosinophilen Zellen zusammenhängende Reihen, die von Hauptzellen untergebrochen werden können. Sie können auch einzeln zerstreut liegen oder in Gruppen von 3—4 unter den Hauptzellen. — KÜRSTEINER hebt hervor, dass die auffallendste Eigentümlichkeit der Hauptzellen ist, dass sie im Inneren klar sind, ohne körniges, eosinophiles Protoplasma, und dass sie von einander durch scharfe »eosinrote Linien« abgegrenzt sind. Dadurch unterscheiden sie sich von den Schilddrüsenzellen, deren Protoplasma körnig ist und sich mit Eosin färbt, und deren Zellgrenzen, falls solche vorhanden sind, in Form von Spalten zwischen den Zellen hervortreten.

Sowohl die Hauptzellen, als die WELSHschen Zellen enthalten Fett. Das Vorkommen des Fettes ist von ERDHEIM eingehend studiert worden. Nach ihm tritt das Fett während der ersten Lebensmonate als kleine Körner auf, die nachher mit steigendem Alter an Grösse zunehmen und wechselnde Formen annehmen. Bei dem erwachsenen Menschen nimmt das Fett einen sehr bedeutenden Teil der Hauptzellen ein. Auch Glycogen kommt nach PEPERE in den Parathyreoideazellen in allen Altern vor. Die WELSHschen Zellen sind jedoch arm an sowohl Fett als Glycogen. PETERSEN will rote Blutkörperchen und Pigment in den letzteren eingeschlossen gefunden haben. FISCHER behauptet schliesslich, dass in beiden Arten von Zellen reichlich Chromaffines Substanz, in Form von stark lichtbrechenden, unregelmässigen Schollen sichtbar, vorkommt.

Schon frühere Untersucher haben hervorgehoben, dass die beiden Hauptarten von Zellen ihrem Aussehen nach bedeutend wechseln sowohl was die Grösse, als die Färbbarkeit des Proto-

plasmas betrifft, und dass Übergangsformen zwischen denselben reichlich vorkommen. Infolgedessen findet man in der Literatur viele andere Einteilungen der Zellen als die jetzt angegebenen, und eine mannigfaltige Anzahl verschiedener Theorien von der verschiedenen Bedeutung der Zellen aus funktionellem Gesichtspunkt.

PETERSEN fasst die WELSHschen Zellen als gequollene, degenerierte Zellen auf. »Die Auffassung liegt nahe«, sagt er, »dass wir in dieser Quellung des Zellgewebes ein ungewöhnliches functionelles Stadium erblicken müssen«. Die Hauptzellen teilt er in zwei Gruppen. Durch Färbung mit Methylgrün-Pyronin nach UNNA-PAPPENHEIM findet er in einigen Zellen ein violettes Spongionplasma, eine Menge unregelmässiger, an Farbe roter Granuloplasmaklumpen einschliessend, in anderen wieder nur einzelne solche Klumpen. Die letzteren (Typus I) entsprechen den schlecht färbbaren Hauptzellen, die ersteren wiederum (Typus II) den mit Eosin stark tingiblen. Die granuloplasmareichen Zellen betrachtet PETERSEN als ruhend, während die übrigen mehr oder weniger ihren Inhalt von Granuloplasma in die Zellinterstitien eingegossen haben.

GETZOWA hebt hervor, dass ein Teil der Hauptzellen klein sind, keine scharfen Grenzen haben, aber ein stark färbbares Protoplasma, wodurch sie syncytiumähnliche Bildungen zeigen. Diese, die erst in dem 2:ten Decennium auftreten, betrachtet sie als identisch mit PETERSENS Typus II. PETERSENS Typus I teilt sie in zwei Arten: »wasserhelle Zellen« und »rosarote Zellen«, die letzteren aus den ersteren dadurch entstanden, dass der wasserklare Inhalt von einem feinkörnigen Protoplasma substituiert worden ist. Im Gegensatz zu PETERSEN hebt sie hervor, dass die Zellen, die tingibles Protoplasma haben, nicht Vorstadien zu den Wasserklaren sein können, weil die letzteren in einem früheren Entwicklungsstadium (bei dem Foetus) auftreten. Bei dem neugeborenen Kinde sind die wasserklaren Zellen allein vorherrschend. Sie wendet sich auch gegen das Annehmen, dass die oxyphilen Zellen Degenerationsformen seien und dies aus dem Grunde dass sie so zahlreiche Granula enthalten, die durch ihre Affinität zu Eosin hervortreten.

ERDHEIM spricht von Hauptzellen und oxyphilen Zellen, welche letzteren zweierlei Art sind, teils grosse, helle mit »wabigem Protoplasma«, teils kleine dunkle, wie komprimierte

und mit homogenem Protoplasma. Er findet die oxyphilen Zellen erst in zweitem Dezennium, während GETZOWA meint sie schon im 7:ten Lebensjahre nachgewiesen zu haben und YANASE u. a. noch früher. ERDHEIM beschreibt ausserdem »diffuse oder scharf abgegrenzte Herde, aus Zellen bestehend, die sich von der Umgebung durch Fettfreiheit oder Fettarmut abheben, und die er als Zuwachszentra auffasst.

Wie PETERSEN, ERDHEIM u. a. sieht HABERFELD in den Hauptzellen die funktionierenden Elemente der Drüse und misst den oxyphilen Zellen keine beachtenswerte Bedeutung bei. Er behauptet doch in Übereinstimmung mit FISCHER, dass sie Zellen *sui generis* sind, und während des Embryonallebens angelegt sind, obwohl sie erst später morphologisch von den Hauptzellen zu unterscheiden sind. Im Gegensatz zu vielen von den eben erwähnten Autoren betrachten BENJAMINS, PEPERE, KÖNIGSTEIN, FORSYTH, GETZOWA u. a. die WELSHschen Zellen als Ausdrücke des höchsten Grades von Funktion und ihr Sekret als das für die Drüse spezifische. BENJAMINS kann dieses Sekret nicht ausserhalb der Zellen finden, während PEPERE und andere dasselbe für identisch mit dem schon von SANDSTRÖM beschriebenen und dann von SCHAPER wieder entdeckten Parathyreoideakolloid halten. PEPERE stützt seine Behauptung darauf, dass er bei partieller Parathyreoideaextirpation an Tieren in der zurückgelassenen Drüsensubstanz grosse Zellen, den WELSHschen Zellen beim Menschen ähnlich, ebenso wie Kolloid gefunden hat. Er hebt auch das gleichzeitige Auftreten von dem Kolloid und den oxyphilen Zellen hervor, und behauptet auch, dass ein gewisser Parallelismus in ihren Mengeverhältnissen vorhanden sei. Ausserdem sagt PEPERE ebenso wie viele andere, dass er Kolloidklumpen als Sekretionstropfen in den oxyphilen Zellen beobachtet habe. PEPERE gegenüber wendet HABERFELD ein, dass man nicht annehmen kann, dass das Kolloid Hauptsekretionsprodukt sei, wenn man bedenke, von welcher grossen Bedeutung die Parathyreoideaendrüsen gerade während der ersten Zeit des postembryonalen Lebens seien. Diese Auffassung findet er bestätigt durch den Umstand, dass Tetani mit Parathyreoideaerkrankungen am häufigsten in dem frühesten Kindesalter auftritt, und dass junge Experimentiere am empfindlichsten gegenüber Exstirpationsversuchen sind. Die von PEPERE gefundenen Sekretions-

tropfen betrachtet HABERFELD als Vacuolen nach ausgelöstem Fett.

Auch FISCHER misst den WELSHSchen Zellen eine innere sekretorische Funktion bei, sie ist aber von einer anderen Art als die der Hauptzellen. Er findet bei Färbung mit polychrohem Methylenblau in beiden Arten von Zellen rotgefärbte Schollen, die er auch in den interzellulären Lumina nachweisen konnte und die er darum als ein Produkt der Zelltätigkeit auffasst.

ZEHBE hat intrathyreoidale Geschwülste beschrieben, seiner Meinung nach aus WELSHSche Zellen enthaltendem Parathyreoideagewebe bestehend, und hält infolgedessen die Ansicht für endgiltig widerlegt, dass diese Zellen degenerative Formen seien. »Man kann also sagen«, schreibt er, »dass beide Zellformen der Parathyreoidea, die oxyphilen wie die wasserhellen vollkräftige Elemente sind, von denen ein jedes für sich wuchern und zur Geschwulstbildung führen kann«.

Auch ERDHEIM, MAC CALLUM, v. VEREBÉLY u. a. haben eosinophile Zellen in Tumoren gesehen.

ENGEL teilt die Parathyreoideazellen in drei Arten ein, teils grosse Zellen mit in fixiertem Zustand reticuliertem Protoplasma, teils kleine Zellen mit schwer färbbarem Protoplasma und schliesslich kleine und mittelgrosse Zellen, die stark tingibel sind. In sämtlichen Zellarten und in allen Altern hat er fuchsinophile Körnchen gefunden, sowohl nach ALTMANN-Fixierung und Färbung nach GALEOTTI, als nach ähnlicher Färbung an Formalin-fixiertem Material. Diese Körnchen, die sich auch mit HEIDENHAINS Eisenalaunhämatoxylin färben, findet er auch in den Kapillaren und Venen wieder. Er meint, offenbar im Anschluss an GALEOTTI, dass sie das Sekret der Drüse bilden. Die Körnchen kommen am zahlreichsten in den grossen Zellen vor, die, nach Beschreibung und Abbildungen zu beurteilen, mit den WELSHSchen Zellen identisch sind. Ausserdem hat ENGEL grössere Klumpen (»blochetti«) gefunden, die in nach GALEOTTI gefärbten Präparaten eine grüne Farbe annehmen. Diese Klumpen haben wechselnde Form, einige sehen wie eine Morula aus. Die Hauptmasse derselben ist Fett, behauptet ENGEL selbst, aber einige, meint er, sind von einer anderen Art. Dies, weil die Klumpen in den Zellen zahlreicher sind als die Vacuolen, die nach der Auslösung des Fettes in denselben zum Vorschein gekommen sind. Sie färben sich auch mit HEIDENHAINS Hämatoxylin und sind ihrer Natur nach basophil.

Schliesslich sei erwähnt, dass BENJAMINS die durch grössere Regelmässigkeit in Form und Grösse ausgezeichneten, kubischen oder zylindrischen Zellen, die der äussersten Fläche der Drüse und den Bindegewebehalken, welche bisweilen die Drüse durchziehen, am nächsten liegen, in eine besondere Gruppe absondert. Er nennt sie palissadengestellte Zellen.

Die meisten Autoren sind sich darüber einig, dass Mitosen in Parathyreoidea äusserst selten sind. GOLGI und NEGRI haben jedoch einzelne solche gefunden. Nur FISCHER behauptet, zahlreiche Mitosen gesehen zu haben, besonders in den oxyphilen Zellen, die deshalb seiner Meinung nach in lebhafter Teilung begriffen sind. FULCI und GIANNUZZI erwähnen, dass sie nach partieller Extirpation in den zurückgelassenen Drüsen Epithelzapfen gefunden haben, die in das umgebende Gewebe hinauswachsen und welche sie als Regenerationszeichen auffassen.

Kaum einer der Forscher, die sich mit der Histologie der Parathyreoideadrüse beschäftigt haben, hat vermeiden können, zu der Frage Stellung zu nehmen wie die da vorkommende teils interzellulär liegende, teils in cystischen Hohlräumen eingeschlossene kolloidähnliche Substanz entsteht und welche Bedeutung sie hat.

Wie oben erwähnt ist, meinen PEPERE u. a., dass das Kolloid geradezu das spezifische Sekret der Drüse sei. Er hat auch Kolloid in sehr frühen Altern nachgewiesen, doch nicht so früh wie FORSYTH, der erwähnt, dass er Kolloid bei einem drei Monate alten Kinde gefunden habe.

FISCHER u. a. stehen auf einem ähnlichen Standpunkte, indem sie das Kolloid als durch Sekretstagnation entstanden betrachten. GETZOWA gibt jedoch dieser Sekretstauung eine pathologische Bedeutung. PETERSEN behauptet in einigen Fällen Kontinuität zwischen den Kolloidklumpen und dem eosinophilen, interzellulären Sekrete nachgewiesen zu haben. Er hat auch gezeigt, dass die Kolloidkugeln im Zentrum und in der Peripherie von verschiedenartiger Beschaffenheit sind, indem sie bei Färbung mit Hämatoxylin-Eosin nach Chromfixierung einen hämatoxylingefärbten Kern und eine eosingefärbte äussere Zone zeigen.

Im Gegensatz zu den meisten anderen Autoren hält BENJAMINS, »das Colloid der Glandula parathyreoidea zwar für eine constante Erscheinung, aber nur als Product der Zellende-

generation, also für nebensächlich». Bei dieser Degeneration werden die Zellen klein, erhalten ein homogenes kolloidähnliches Protoplasma und verwandeln sich schliesslich vollständig in Kolloid.

Eine ganz verschiedene Auffassung hat ERDHEIM. Er hält für wahrscheinlich, dass Glandula parathyreoidea eine ähnliche phylogenetische Entwicklung wie die Schilddrüse durchgemacht hat, wobei sie von einer Drüse mit Ausführungsgang in eine Drüse mit innerer Sekretion verwandelt ist; sie ist deshalb von morphologischem und phylogenetischem Gesichtspunkt aus als ein rudimentäres Organ zu betrachten, er erinnert daran, dass solche Organe, zum Beispiel die Weisheitszähne, oft erst in späteren Jahren zur Entwicklung kommen. Demzufolge glaubt er, dass die Ursache, dass sich kolloidführende Follikeln in der Glandula parathyreoidea bilden, nicht in ihrer Funktion, sondern in ihrer phylogenetischen Entwicklung zu suchen ist.

Ausser diesen acinösen oder follikulären, kolloidführenden Hohlräumen, die gewöhnlich von kubischen oder zylindrischen Hauptzellen, bisweilen aber von oxyphilen Zellen abgegrenzt sind, und die nach ERDHEIM im zweiten Dezennium aufzutreten anfangen, sind in der Glandula parathyreoidea andere cystische nicht kolloidführende, schon von Kindesalter nachgewiesene Bildungen vorhanden. Diese Gänge und Hohlräume sind als Überbleibsel eines rudimentären Ausführungsganges oder als ungebrauchte Reste des Epithels der respektiven Kiementaschen gedeutet worden.

KAP. III.

Eigene Untersuchungen.

A. Anatomie.

Die Anzahl der Drüsen: Was die Anzahl und Lage der Parathyreoidedrüsen betrifft, ist über das hinaus was schon beschrieben ist wohl kaum viel mehr übrig durch anatomische Präparationen an Leichen zu finden. In der Literaturübersicht ist erwähnt, dass man die normale Anzahl der Drüsen beim Menschen auf vier schätzen muss. Inwiefern diese Anzahl bisweilen auf zwei oder drei beschränkt sein kann, lässt sich

nur durch Serienschnittuntersuchungen an der Halsgegend ähnlich denjenigen die von KÜRSTEINER, MÜLLER u. a. ausgeführt wurden, entscheiden. Nach der Erfahrung, die ich bei Präparationen an etwa 200 Leichen gewonnen habe, dürfen die Fälle, wo nur zwei oder drei Drüsen vorkommen, an Zahl sehr gering sein. Nachdem genügende Gewohnheit gewonnen ist, hält es nicht besonders schwer, in so gut wie allen Fällen vier Drüsen hervorzupräparieren, vorausgesetzt dass es sich um Leichen handelt, wo im Halsgebiet keine pathologischen Veränderungen vorhanden sind. Ist dies dagegen der Fall, wie z. B. bei Struma, Blutungen in dem Gewebe um die Schilddrüse, allgemeiner venöser Stauung usw. ist die Präparation dagegen oft sehr schwierig. In ähnlichen Fällen, wo nur zwei oder drei Drüsen angetroffen worden sind, auf eine Reduktion der Drüsenanzahl zu schliessen, wie es gewisse Forscher getan haben, ist begreiflicherweise vollständig falsch. Aber auch in normalen Fällen kann man auf solchen Gründen nicht behaupten, dass das Parathyreoideagewebe verkleinert sei, da Schwierigkeiten dieselben wiederzufinden jedoch immer vorhanden sein können.

Die Lage der Drüsen: Hinsichtlich der Lage der Drüsen gibt es in der Literatur einige gegeneinander streitende Angaben. Wie vorher erwähnt ist, ist MAC CALLUM der Ansicht, dass die Drüsen gewöhnlich symmetrisch liegen. Bei meinen Sektionen habe ich den bestimmten Eindruck erhalten, dass dies im grossen ganzen richtig ist. Hat man die Drüse auf der einen Seite gefunden, sucht man gewöhnlich nicht vergeblich in der entsprechenden Gegend auf der anderen Seite. Dieser Auffassung gegenüber steht jedoch die Behauptung IVERSENS, dass er fast nie gefunden habe, dass die Drüsen symmetrisch liegen. IVERSENS Untersuchungen umfassen 87 normalanatomische Fälle. Die Erklärung dieser Widersprüche liegt offenbar darin, dass IVERSEN und MAC CALLUM nicht dieselbe Sache meinen, wenn sie von der Symmetrie der Drüsen reden. Vergleicht man die gegenseitige Lage der Drüsen im Verhältnis zu der Mittellinie oder zu den Trachealringen oder der Cartilago cricoidea, was IVERSEN tut, bekommt man selbstverständlich ein anderes Resultat, als wenn man ihre Lokalisation im Verhältnis zur Arteria thyreoidea inferior und zu den Spitzen der Thymushörner und der Thyreoidealoben beurteilt. Liegen die unteren Parathyreoideadrüsen auf den Spitzen der

Thyreoidaloblen und strecken sich diese ungleich weit nach unten im Verhältnis zu den Trachealringen, so kann doch die Lage der erstgenannten Drüsen symmetrisch genannt werden, weil sie innerhalb der entsprechenden Gegend auf jeder Seite liegen. Dasselbe Verhältnis findet man, falls man die Drüsen auf die Thymushörner bezieht, und, was die oberen betrifft, auf die *Arteria thyroidea inferior*. Die obere Drüse liegt nämlich in den allermeisten Fällen da, wo sich diese Arterie teilt, um in die *Thyroidea* einzutreten. Mir scheint es vollkommen berechtigt, die Lage der Drüsen symmetrisch zu nennen, falls sie innerhalb entsprechender Gegend liegen ohne Rücksicht auf ihre Lokalisation im übrigen. Biologisch gesehen mag also die Behauptung MAC CALLUMS im grossen ganzen richtig sein.

Diese Verhältnisse sind von einer gewissen praktischen Bedeutung bei der Dissektion der Drüsen.

Beim Hervorpräparieren ist wohl am dienlichsten so zu verfahren, dass während sich die Halsorgane noch in situ in der Leiche befinden, die Spitzen der Thymushörner vorsichtig blossgelegt werden; oft findet man schon da die unteren Parathyreoidealdrüsen auf den Spitzen der Thymushörner liegend, oder, was nicht zu selten eintritt, in denselben eingeschlossen. Je nach der Lokalisation der Thymusspitzen im Verhältnis zu den Thyreoidaloblen liegen die Parathyreoidealdrüsen hinter, auf oder vor den Spitzen dieser Loben. Am häufigsten liegen sie ein Stück nach oben auf der Hinterseite, sehr selten auf der Vorderseite. Sollten die gesuchten Drüsen nicht sofort angetroffen werden, muss man vorsichtig an den Thymushörnern ziehen und bemerkt dann oft wie sich ein Bindegewebestrang von den Spitzen derselben nach oben an der Rückseite der *Thyroidea* fortsetzt, um in der unteren Parathyreoidealdrüse zu enden. Diese von KÜRSTEINER und v. VEREBÉLY nachgewiesene innige Beziehung zwischen den unteren Parathyreoidealdrüsen und der Thymus, die ja aus entwicklungsgeschichtlichen Gründen vollkommen erklärlich ist, ist sehr wenig beachtet worden, und die Schwierigkeiten, denen man bei der Dissektion begegnet ist, scheinen mir grösstenteils davon abhängig zu sein.

Findet man jetzt nicht die untere Drüse, muss das Suchen nach derselben auf ein späteres Stadium aufgeschoben werden. Man nimmt jetzt die Halsorgane mit der *Arteria carotis* und

der Thymus in einem Zusammenhang heraus und setzt das Präparat mit der Hinterseite nach oben auf eine Korkscheibe fest. Man erblickt da oft ohne weiteres die obere Drüse, in dem peripharyngealen Fettgewebe zwischen dem Oesophagus und der Thyreoidea eingebettet, ungefähr mitten an dem hinteren, inneren Rande, gerade da wo die obere Hälfte der hinteren Fläche der Schilddrüse in den unteren vornüber abfallenden Teil übergeht, wie es SANDSTRÖM angibt. Findet man die Drüse nicht sofort, sucht man die Arteria thyreoidea inferior auf, ohne vorher durch weitere Dissektionen die Topographie zu verändern und folgt dieser Arterie nach ihren Verzweigungen hinaus. Man findet dann gewöhnlich sowohl die obere, als die untere Drüse, falls die letztere nicht schon vorher angetroffen ist.

Besonders bei der Hervorpräparierung der unteren Drüse ist es von Wichtigkeit der genannten Arterie zu folgen. Die Thymushörner und die Arteria thyreoidea inferior sind also, ich wiederhole es noch einmal, die zwei festen Punkte, an die man sich zu halten hat. Bisweilen fand ich die Drüse in einer Senkung oder Aushöhlung in der Schilddrüse liegend wie es KÜRSTEINER beschreibt; nur in einem Falle war eine solche Aushöhlung so vertieft, dass die Parathyreoidedrüse ganz von Schilddrüsen Gewebe umgeben lag, von welchem sie jedoch durch die Kapseln der resp. Drüsen getrennt war.

Folgt man den obengenannten Vorschriften, gelingt es, nachdem man eine gewisse Gewohnheit erworben hat, in so gut wie allen Fällen sämtliche vier Drüsen wiederzufinden; dies wenigstens, wenn es sich um Erwachsene handelt; bei Kindern ist die Präparation bedeutend schwerer teils auf Grund der Kleinheit der Drüsen, teils auf Grund des geringen Farbenunterschiedes, den sie Lymphdrüsen, Schilddrüsenparenchym, Thymusparenchym usw. gegenüber darbieten. Der braune Farbenton, der in gewöhnlichen Fällen bei Erwachsenen die Drüsen ziemlich deutlich hervortreten lässt, scheint nämlich bei Kindern zu fehlen.

Die normale Lage der Parathyreoidedrüsen scheint mir durch Fig. 1 demonstriert zu werden, die eine schematische Zeichnung eines Präparates von einem 20-jährigen, plötzlich durch Unglücksfall verstorbenen Manne ist.

Wie hieraus ersichtlich, weichen diese Bilder bedeutend von

den Abbildungen ab, die BIEDL in der letzten Auflage seiner »Innere Sekretion« liefert, die recht missleitend ist.

Die Form und Farbe der Drüsen: In Bezug hierauf habe ich kein Neues hinzuzufügen. Die Drüsen unterscheiden sich von Lymphdrüsen durch ihre weiche Konsistenz und vom Fettgewebe durch ihre braune oder rotbraune Farbe. Diese

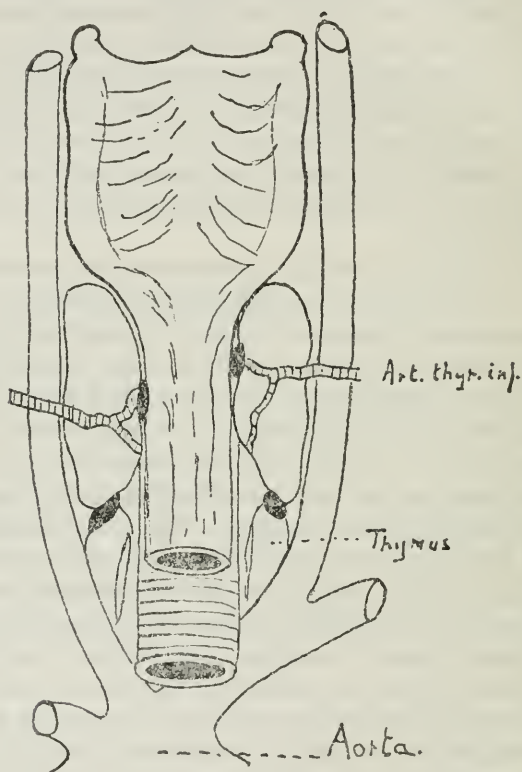


Fig. 1.

kann jedoch bisweilen sehr bleich sein und einen Stich ins Gelbliche bekommen; liegt da gleichzeitig eine Zirkulationsstörung vor, so dass das Fettgewebe cyanotisch ist, können grosse Schwierigkeiten entstehen, die Drüse zu finden.

Die Grösse der Drüsen: Was die Grösse der Drüsen betrifft, so scheinen leider hierüber Untersuchungen von irgendwelchem Werte zu fehlen. Die Grösse in Masse an Länge, Breite und Dicke anzugeben, wie es viele Forscher versucht haben, lässt

sich begreiflicherweise nicht durchführen, wenn man Anspruch auf grössere Zuverlässigkeit macht. Dazu sind die Drüsen zu klein, zu plastisch und zu unregelmässig geformt. Ein exaktes Mass kann nur durch Wägen der Drüse erhalten werden. Die einzigen Angaben von der Grösse der Drüsen auf Gewicht gegründet, die ich in der Literatur habe finden können, trifft man bei VINCENT an. Er schreibt nämlich, dass das Durchschnittsgewicht für jede der 4 Glandulae parathyreoidae 35 mg. ist. Für alle zusammen ergibt dies ein Normalgewicht von 1,40 gr. VINCENT gibt nicht an, auf welcher Weise er diese Zahlen erhalten hat und auf welches Material sich seine Angaben stützen. Allem Urteil nach kann das Material dieses Autors nicht gross gewesen sein, und ein Mangel in unsrer Kenntnis von dem Gewicht dieser Drüsen ist also vorhanden. Wünschenswert ist, dass diesem Mangel abgeholfen werden könnte. Wie die Sache jetzt liegt, schweben alle Angaben von Hyperplasi und Hypoplasi der Drüsen in der Luft, sofern es sich nicht um besonders hochgradige Veränderungen handelt, wo die Steigerung oder Verminderung in der Menge des Parenchyms ganz augenfällig ist. Eine Untersuchung der Menge des Parathyreoidaparenchyms stösst indessen auf die allergrössten Schwierigkeiten, falls man ganz zuverlässige Resultate zu erreichen wünscht. Erstens muss das Material ziemlich gross sein, ebenso verschiedene Alter und Geschlechter umfassen und von gesunden, plötzlich durch Unglücksfall oder damit gleichgestellten Ursachen verstorbenen Personen stammen. Wenigstens in unsrem Lande lässt sich ein solches Material schwer erhalten. Am liebsten müssen gleichzeitig übrige endokrine Drüsen aufbewahrt werden. Infolge der zwischen diesen Drüsen vorkommenden Korrelation dürfte es nämlich notwendig sein, ihre gegenseitigen Gewichtsverhältnisse zu studieren um vollständige Klarheit über die Menge des Parenchyms zu erhalten. Dazu kommt, dass es nicht genügt Parathyreoidae III und IV aufzubewahren, sondern es muss auch Rücksicht auf die akzessorischen Drüsen in Thymus genommen werden. Nach einigen Forschern spielen diese eine bedeutende Rolle, während andere ihnen praktische Bedeutung beim Menschen absprechen. Nach BJURE spielen die akzessorischen Drüsen bei Kaninchen nur eine geringe Rolle. Sie betragen selten und niemals über 20 % der Totalsumme, und doch sind die Parathyreoidae accessoriae beim Kaninchen sehr entwickelt. Bei meinen Präparie-

rungen habe ich äusserst selten solche Drüsen angetroffen und dann nur von kleinen Dimensionen. Es scheint mir deshalb glaubhaft, dass sie beim Menschen eine sehr geringe Rolle spielen. HAMMAR scheint dieselbe Auffassung zu hegen infolge der Beobachtungen die er während seiner, seit Jahrzehnten betriebenen Thymusstudien gemacht hat. Eine embryologische Untersuchung am menschlichen Foetus, wie die von HANSON und RUBEN an Tieren ausgeführte, scheint jedoch notwendig, um vollständige Klarheit hierüber zu erhalten. Nur durch eine solche Untersuchung dürfte man umgehen können Serienschchnittuntersuchung der Thymus in verschiedenen Altern zu machen, ein Verfahren, das freilich am sichersten zu Ziel führt, aber auch ausserordentlich mühsam ist.

Aber nicht genug damit. Die Drüsen enthalten eine verschiedene Menge interstitiellen Fettgewebes und eine Reduktion muss darum gemacht werden. Damit dies geschehen könne, muss eine Methode ausgearbeitet werden, derjenigen ähnlich, die von HAMMAR und seiner Schule für die Thymus und andere endokrine Organe benutzt wird.

Zu einer Arbeit von solchen Dimensionen, wie die oben entworfene, fehlen dem Verfasser gegenwärtig genügende Hilfsmittel. Es ist mir darum keine andere Möglichkeit übrig geblieben, als zu suchen, mir eine Auffassung der Drüsengrösse in einer einfacheren Weise zu verschaffen. Ich verfuhr dabei in 200 Sectionsfällen so, dass ich die Konturen der freipräparierten Drüsen auf ein Papier projizierte, und ich erhielt dadurch ein Mass, das wenigstens genauer war als eine einfache Messung. Selbstverständlich ist eine Methode, wie die oben genannte, gar zu grob, um einige normalanatomisch brauchbare Zahlen geben zu können. Aber auch für pathologisch anatomischen Gebrauch erwies sich diese Methode nicht genügend. Um solche zu erhalten, habe ich eine neue Serie von Sektionsfällen angefangen müssen, wo jede Drüse auf einer Milligrammwage gewogen wird. Auf die Weise müssen Zahlen zu erhalten sein, die innerhalb gewisser Grenzen wenigstens zur Beurteilung eventueller, pathologischer Abweichungen brauchbar sein können; sie werden deshalb, wenn sie gross genug sind, in einem anderen Zusammenhang veröffentlicht werden. Einwandfrei sind natürlich diese Zahlen nicht. Nichts hindert nämlich, dass gewisse Krankheiten mit pathologischer Hypertrophie oder Atrophie verbunden sind, wodurch Fehler-

quellen entstehen können, die nicht so leicht zu vermeiden sind. Es ist klar, dass an einem solchen Material eine Untersuchung über das Parenchymgewicht nach Reduktion des interstitiellen Gewebes eine weggeworfene Arbeit ist. Eine solche Untersuchung habe ich darum nicht vorgenommen.

Jede unbedeutlichere Vermehrung oder Verminderung des Parenchyms der Parathyreoideadrüsen entgeht also vorläufig vollständig unserer Beurteilung. Was die Verminderung des Parathyreoideaparenchyms betrifft, so scheint mir unter allen Umständen, eine solche ohne Serienschnittuntersuchungen unmöglich zu konstatieren zu sein. Nichts garantiert nämlich, dass nicht eine Drüse bei der Präparierung übersehen worden ist, welche durch ihre Grösse das Parenchymgewicht auf das Normale gebracht hätte. Wenn nichts anderes, so kann sich eine solche in der Thymus verstecken. Eine wahrscheinliche Verminderung des Parathyreoideaparenchyms habe ich in keinem einzigen Fall angetroffen.

Unsere Kenntnisse von der Menge des Parathyreoideaparenchyms ist also äusserst mangelhaft. In dieser Hinsicht ist diese Drüse allen anderen endokrinen Organen ähnlich, ausgenommen die von HAMMAR bearbeitete Thymusdrüse. Diese ungenügende Kenntnis ist offenbar die Ursache einer ganzen Masse loser Theorien über die Funktion der Parathyreoideadrüse gewesen, die auf kritiklos hingeworfene, unzuverlässige Beobachtungen über Hyperplasie und Hypoplasie des Parenchyms derselben gegründet sind.

B. Histologie.

1. Die Struktur der Drüse.

Schneidet man eine Parathyreoideadrüse mit Gefrierschnitt und färbt mit BIELSCHOWSKY, gewinnt man sofort einen klaren Einblick in den Bau der Drüse. Man findet da, dass dieselbe aus einem Maschenwerk von Kapillaren besteht, in denen die Drüsenzellen liegen; diese bilden auf diese Weise eine Art Follikel, umspinnen von den erwähnten Kapillaren. Nachdem man sich davon überzeugt hat, ist es nicht schwer zu verstehen, wie alle die verschiedenen Arten von Drüsentypen entstanden sind, die von SANDSTRÖM und anderen Forschern in verschiedenen Gruppen systematisiert worden sind. Sie sind alle

selbstverständlich von den soliden Drüsen der Kinderjahre durch Auftreten von Bindegewebe um die Kapillaren und durch Umwandlung der Fibroblasten in Fettzellen gebildet worden. Es scheint mir darum unnötig, solche Einteilungsversuche, wie die obenerwähnten, zu machen, teils da immer die Übergangsformen wie es auch alle Verfasser hervorheben, sehr zahlreich werden müssen, teils da jede Drüse in verschiedenen Teilen wechselndes Aussehen darbieten kann. Die Hauptsache ist die Grundstruktur zu kennen und wie sich diese nachher in eben beschriebener Weise mehr oder weniger verändern kann. Fig. 3 zeigt einen BIELSCHOWSKY-Schnitt einer Drüse von einem 20-jährigen Mann. Man bemerkt da die eben beschriebene follikuläre Anordnung und wie in der Mittelpartie des Präparats auf einigen Stellen eine Fettzelle die Follikel auseinander gedrängt hat. Ein Fortschreiten dieses Prozesses sollte zum Entstehen von SANDSTRÖMS reticulären und follikulären Typen leiten

Offenbar hat SANDSTRÖM nicht gemeint, dass seine Typen auf diese Weise entstanden sind. Er schreibt nämlich, wie schon vorher angeführt worden ist, dass die Zellstränge von einem Bindegewebehäutchen, einer Art *Membrana propria*, umgeben sind, das von den Kapillaren durchbohrt wird, denen jede Bindegewebekleidung fehlt. Er denkt sich offenbar den Bau der Drüse als etwas dauernderes und kannte nicht näher die Umwandlung des Baues, die allem Urteil nach allmählich stattfindet. Wie eben vorher erwähnt wurde, besteht ja nämlich die Drüse bei Kindern aus einer zusammenhängenden Parenchymmasse, während diese Form bei Älteren selten ist, ein Verhältnis, das nicht gern anders erklärt werden kann, als dass die Bindegewebezellen um das ursprüngliche Kapillarnetz proliferiert haben. Gerade dadurch wird wenig glaublich oder eher kaum möglich, dass eine bekleidende *Membrana propria* vorhanden sei, die von den nackten Endothelröhren durchbohrt wird. Die Untersuchung zeigt auch, dass dies nicht der Fall ist. Wie vorher gesagt ist, sind nämlich nach PETERSEN die Kapillaren von Bindegewebetibrillen umgeben, wovon man sich übrigens leicht durch Färbung nach MALLORY oder mit DELA-FIELDS Haematoxylin nach VEROCAY überzeugen kann.

Dieselben Verhältnisse können natürlich auch durch Färbung nach BIELSCHOWSKY festgestellt werden. Hier tritt indessen etwas Neues hervor, nämlich ein reiches System von

feineren Fäden, die die Kapillaren umspinnen und von diesen in die Follikel hineindringen und die Zellen mit einem förmlichen Flechtenwerk umgeben. Diese Fäden sind sehr schwer nachzuweisen und es ist mir nie gelungen anders als durch die oben erwähnte Präpariermethode. Versuche mit verschiedenen GOLGI-Methoden und mit von HOLMGREN angewiesenen Methoden mittelst Osmiumsäure und mit verdünnten Lösungen von WEIGERTS Elastinfärbflüssigkeit sind durchwegs misslungen. Färbung nach MALLORY und nach VEROCAY gibt gleichfalls ein negatives Resultat. Fig. 2 und Fig. 6 zeigen Mikrophotographien von solchen Fäden. Sie erscheinen hier bei weitem nicht so zahlreich wie sie wirklich sind, weil sie nur sehr kurze Strecken in derselben Ebene verlaufen. Nirgends habe ich Zellen antreffen können, zu denen diese Fäden gehören oder Anschwellungen die einen Kern beherbergen könnten. Sie scheinen also in dieser Hinsicht mit kollagenen oder elastischen Fibrillen gleichzustellen zu sein. Die Fäden sind in Organen angetroffen worden, die sowohl von Leichen nach in verschiedenen Krankheiten gestorbenen Personen als von vollkommen gesunden durch Unglücksfall plötzlich verstorbenen entnommen sind. Sie scheinen in allen Altern vorzukommen. Nur bei Kindern während der ersten Lebensjahre habe ich dieselben nicht nachweisen können.

Von welcher Natur sind jetzt diese Fäden? Am nächsten liegt wohl die Annahme, dass sie den in der Leber, Pancreas und in anderen Organen beobachteten sog. Gitterfäden homolog seien, die ja nach allgemeiner Annahme von Stützgewebenatur sind. Ihre nahe Verbindung gleichzeitig mit den Kapillaren und den Drüsenzellen verlockt indessen, sich auch eine andere Erklärung zu denken. Bekanntlich hat HOLMGREN nachweisen können, dass in Nervengewebe, Muskelgewebe und anderen Geweben Zellen vorkommen, die unzweideutig die Aufgabe zu haben scheinen, die spezifischen Parenchymzellen zu nutrieren. Solche Zellen, die er »Trophocyten« nennt, sind mit langen protoplasmatischen Ausläufern versehen, die in die Parenchymzelle eindringen und das Überführen von Substanzen von der »Trophocyt« vermitteln. In Präparaten von Muskelgewebe, die ich von dem eben genannten Forscher erhalten habe, hatte ich Gelegenheit diese »protoplasmatischen Trophospongien«, zu studieren, und dabei eine vollständige äussere Ähnlichkeit zwischen denselben und den eben beschriebenen

Fäden in der Parathyreoidea feststellen können. Zwei wesentliche Unähnlichkeiten liegen jedoch vor: den Parathyreoideafäden scheint nämlich ein Zellkörper zu fehlen, und sie scheinen nicht in die Parenchymzellen einzudringen. Indessen ist nicht ausgeschlossen, dass dieser Unterschied seinen Grund in mangelhafter Präparierungstechnik hat. Jedenfalls scheint der Gedanke nicht ohne weiteres zu verwerfen zu sein, dass diese Fäden die Verbindung zwischen den Parenchymzellen und den Blutgefässen in einer oder anderen Richtung vermitteln und also eine wichtigere Funktion besitzen als nur stützende Elemente zu sein. Kommende Untersuchungen werden zeigen, ob diese lose Vermutung richtig ist.

Hier ist der Platz, einige Worte über die in einigen Parathyreoideadrüsen so gewöhnlichen Drüsenlumina zu sagen. Diese Lumina können Kolloid enthalten oder eine nach Fixierung körnige, bisweilen fädige Masse. Im letzteren Falle können sie zu erbsengrossen Cysträumen erweitert sein. Gewöhnlich sind indessen die Lumina sehr klein, so dass die Follikel im Querschnitt eine Reihe von Zellen zeigt, deren inneren Enden einander beinahe berühren. Die Erklärung ERDHEIMS, dass diese Follikel als ein Rückfall in den ursprünglichen Bau der Glandula parathyreoidea aufzufassen seien, mag wenigstens in den meisten Fällen kaum als die richtige zu betrachten sein. Sie scheinen mir nämlich auf rein mekanischem Wege entstehen zu können, dadurch dass sich ein Sekret oder irgend eine andere Masse in einem Follikel sammelt, Follikel hier in der weiten vorher definierten Bedeutung genommen. Hierdurch können die ursprünglich in einem Haufen liegenden Zellen entgegen den Gefässen ausgepresst werden, die auf allen Seiten die Follikel umgeben, und sich schliesslich derart in eine einfache Reihe ordnen. Dass ein solches Verfahren wirklich stattfinden kann, habe ich in einem Fall von multiplen Blutungen in der Drüse feststellen können. Man fand hier grössere und kleinere Cysträume von frischem Blut angefüllt. Einige dieser Cysträume waren gerundet, andere unregelmässig geformt, einige mit einer einfachen Reihe von Epithel bekleidet, andere wieder von mehreren unregelmässig liegenden Schichten. Diese Bilder zeigten deutlich, dass hier nicht die Rede von Blutungen in primären Hohlräumen sein konnte, sondern dass diese auf die oben angegebene Weise gebildet waren. Auch der Um-

stand, dass die Drüsenröhren meistens Kolloid enthalten, scheint mir dafür zu sprechen, dass der mechanische Einfluss des Sekrets den erwähnten Umbau veranlasst.

2. Zytologie.

A. Einleitung.

Wenn man ein gefärbtes Präparat einer Parathyreoiden von einer älteren Person betrachtet, erhält man unwillkürlich den Eindruck, dass die Drüse aus zwei wesentlich ungleichen Zellarten aufgebaut ist. Wie wir gesehen haben, sprechen auch die meisten Autoren von zwei Arten Zellen. Diese Zellen können sich indessen, stellt man sich vor, verschiedenerweise zu einander verhalten. Sie können entweder verschiedene Entwicklungsformen derselben Zellen sein oder auch von verschiedener Art *sui generis* sein. Beide Theorien haben, wie aus der Literaturübersicht hervorgeht, ihre Anhänger. Bei meinen Untersuchungen bin ich zu der bestimmten Auffassung gekommen, dass die erstgenannte dieser Theorien die richtige ist

Dies aus folgenden Gründen:

1. Im Säuglingsalter kommt nur eine Art von Zellen vor, die sog. Hauptzellen. Die WELSHschen Zellen treten erst später auf, und werden mit steigendem Alter zahlreicher. Dies erklärt sich am einfachsten so, dass die Hauptzellen sich in WELSHsche Zellen umwandeln.

2. Unzählige Übergangsformen sind zwischen Hauptzellen und WELSHschen Zellen zu finden; infolgedessen ist es von Grund aus unmöglich, eine fixe Definition einer der Zellen zu geben. Die Unähnlichkeiten zwischen den Zellen sind nicht so gross, als es bei einer oberflächlichen Beobachtung erscheinen kann.

3. Die WELSHschen Zellen zeigen viele Zeichen degenerierter Zellen, wodurch ihr Abweichen von den Hauptzellen vollständig erklärlich wird.

In dem folgenden werden die Beobachtungen, auf welche sich die beiden letzten Behauptungen gründen, auseinandergesetzt werden. Wir gehen dann zu einer Untersuchung der sog. Hauptzellen über.

B. Die Hauptzellen.

Diese können, wie wir gesehen haben, grösser oder kleiner und mehr oder weniger gut abgegrenzt sein, so dass sie bisweilen ein Syncytium bilden; gewöhnlich sind sie jedoch durch »eosinrote Linien« von einander scharf abgegrenzt. Das Protoplasma wird in den meisten Zellen als schwertingibel angegeben; in den Zellen wieder, die Syncytium bilden, lässt sich dagegen das Protoplasma leicht mit Eosin färben; diese Zellen sind im allgemeinen klein. Das Protoplasma ist, hat man gesagt, so schwertingibel, dass es sich gar nicht färben lässt, sondern stellt sich »wasserhell« dar und man erhält »pflanzliches Gewebe«.

Diese letzten Angaben sind es, gegen welche ich mich zuerst wenden muss. Es ist nämlich sehr leicht festzustellen, dass diese »wasserhellen Zellen« nichts anders als durch die Schrumpfung des Protoplasmas bei der Präparierung entstandene Kunstprodukte sind. Was man als »wasserhelles Protoplasma« aufgefasst hat, ist das leere Nichts. Das Protoplasma der Parathyreoideazellen ist nämlich in unfixiertem Zustande vollkommen färbbar; dies kann sehr einfach durch Zusatz eines Farbstoffes, beispielsweise Eosin oder Metylenblau zu den in physiologischer Kochsalzlösung aufgeschlämmten Zellen, festgestellt werden. Auch ohne Färbung kann man übrigens feststellen, dass das Protoplasma keineswegs »wasserhell« ist.

Will man zu der Färbungsflüssigkeit ein Fixierungsmittel zusetzen, so braucht dies die Färbung nicht zu verhindern. So habe ich sehr schöne Bilder durch Benutzung von QUENNELS »Sudan-Metylenblaucadmium«-Methode erhalten. Dieselben Beobachtungen können auch an eingebetteten Präparaten gemacht werden, falls die benutzte Fixierung dienlich ist; so bei Osmiumfixierung bei ALTMANNfärbung; einen deutlichen Unterschied bietet auch Fixierung nach HELLY und ZENKER einerseits gegenüber Abs. Alk. und 10 % Formalin andererseits dar. In jenem Fall erhält man viel weniger »wasserhelle Zellen« als in diesem. Schliesslich hat die Einbettungsweise Bedeutung in dem beim Betten in Paraffin »das pflanzliche Gewebe« bei Gelegenheiten deutlich hervortritt, wo ein Celloidineinbetten Zelle an Zelle ohne deutliche Grenzen zeigt. Alles zusammen zeigt ja, dass die Theorie von intingiblem Protoplasma unrichtig ist. Dies braucht ja nicht zu verhindern, dass die

Hauptzellen von verschiedenen Arten sind; denn wenn sie sich den Fixierungsmitteln gegenüber verschieden verhalten, so dass sie innerhalb gewisser Gebiete »pflanzliches Gewebe« bilden und innerhalb anderer wieder Zell-synctien, so muss dies von einer innewohnenden Unähnlichkeit der Zellen abhängig sein, vorausgesetzt, dass das Fixierungsmittel überall im Präparat auf ähnliche Weise wirkt. Dass die Fixierung nicht gern allein die bei den Hauptzellen wahrgenommenen Unähnlichkeiten verschuldet hat, geht durch die Beobachtungen hervor, die auch an kleinen wohlfixierten Präparaten gemacht werden können. Man kann nämlich sehen, wie die verschiedenen Zellarten cirkumskripte Gebiete einnehmen, mehrere innerhalb sehr kleiner Flächen verstreut.

Die Unähnlichkeit im Aussehen der Hauptzellen ist ja von den meisten Verfassern so erklärt worden, dass sie in verschiedenen Sekretionsphasen fixiert worden sind. Dass dies auch der Fall ist, mag wohl unzweifelhaft sein. Ich komme später auf diese Frage zurück.

Im Vorhergehenden ist erwähnt worden, dass die Hauptzellen oft von »eosinroten Linien« begrenzt sind; dieser ziemlich viel benutzte Ausdruck bezieht sich natürlich nur auf mit Haematoxylin-Eosin gefärbte Präparate. Diese scharfen Linien treten bei so gut wie allen Färbungsmethoden hervor und deutlicher je »wasserheller« das Protoplasma ist, d. h. je stärker es geschrumpft ist. Diese Linien haben offenbar die Entstehung des Ausdruckes »pflanzliches Gewebe« veranlasst. Von welcher Natur sind nun diese Linien?

Zuerst muss da festgestellt werden, dass sie in unfixierten Frischpräparaten nicht beobachtet werden können. In solchen in Serum oder in physiologischer Kochsalzlösung suspendiert stellen sich die Zellen als ein Syncytium bildend dar. Dies gilt auch für die WELSHschen Zellen; sie liegen da mit ihren Kernen in einer bestimmten Entfernung von einander und mit dem Protoplasma von Hunderten von Fettkörnchen durchsetzt, aber Grenzen zwischen den Zellen können nicht beobachtet werden. Es liegt deshalb die Annahme nahe zur Hand, dass diese Begrenzungslinien durch Schrumpfung derart entstanden sind, dass das Protoplasma nach der Peripherie der Zelle gezogen ist und hier die Entstehung der stark färbbaren Linien veranlasst hat. Studiert man die Schrumpfungsverhältnisse der Hauptzellen, findet man auch, dass sie nicht schrumpfen

wie z. B. infiltrierende Cancerzellen, dadurch dass das Protoplasma sich um den Kern herum zusammenzieht, einen leeren Raum um die Zelle lassend, sondern dadurch dass das Protoplasma von dem Kern weggerissen wird und sich in die Peripherie der Zelle hinauszieht. Gleichzeitig wird der Kern exzentrisch gezogen. Es sieht also aus, als wäre etwas um die Zellen herum vorhanden, wozu sie so stark haften, dass das Protoplasma eher berste, als dass die Zelle sich zusammenziehe. Man denkt da unwillkürlich an die oben beschriebenen Gitterkörbe.

Dass das an die Peripherie der Zelle gezogene Protoplasma nicht die erwähnten Linien bedingt, geht indessen daraus hervor, dass diese deutlich wahrzunehmenden Protoplasmafetzen, nicht dieselben Farbenreaktionen wie die Linien haben. Diese letzteren färben sich beim Anwendung saurer Farbstoffe, beispielsweise Eosin, viel stärker als das Protoplasma. Sehr deutlich tritt der Unterschied hervor, falls man nach MALLORY färbt. Man erhält dann ein wohlbewahrtes, violett gefärbtes Protoplasma, während Begrenzungslinien blau sind.

Es bleibt also kaum etwas anders anzunehmen übrig, als dass irgend eine Substanz zwischen den Zellen vorhanden sei. Eine solche haben wir schon in den obengenannten Gitterfäden kennen gelernt. Diese bedingen indessen nicht die Begrenzungslinien. Schon ihre Schwerfärbbarkeit streitet dagegen und noch deutlicher geht dies aus den BIELSCHOWSKY-Präparaten hervor. Man hat nämlich hier zwischen den Zellen die eben erwähnten Linien, in der Form brauner, feinkörniger Bänder von den homogenen, schwarzgefärbten Gitterfäden scharf getrennt.

Was ist dann in diesen Interzellular-Räumen vorhanden? Vieles spricht dafür, dass es das Sekret der Zellen ist. Die Linien treten nämlich nicht um alle Zellen auf und da, wo sie auftreten, sind sie von wechselnder Stärke. Die kleinen Hauptzellen, deren Protoplasma sich stark mit Eosin färbt, sind nicht von solchen Linien umgeben, während die »wasserhellen Zellen« sich in ganz entgegengesetzter Weise verhalten. Es liegt ja dann nahe zur Hand anzunehmen, dass die eosin-gefärbten Linien durch dieselbe Substanz bedingt sind, die in den kleinen Zellen Eosinfarbe aufnimmt oder mit anderen Worten, dass die kleinen Zellen voll Sekret sein sollten und die grossen leer; die letzten sollten ihr Sekret in die Intersti-

tien hinausgegossen haben. Auch das kleinkörnige Aussehen der Interzellulärsubstanz in den BIELSCHOWSKY-Präparaten spricht in dieser Richtung. Ich werde bei der Behandlung der Sekretionsverhältnisse der Zellen Gelegenheit haben, auf diese Frage zurückzukommen.

In diesem Zusammenhang will ich die Gelegenheit ergreifen und mich gegen eine der Behauptungen SANDSTRÖMS wenden, nämlich dass die Hauptzellen bisweilen mit langen Ausläufern versehen sind. Diesen Fall habe ich nie vorgefunden, sei es in fixierten oder unfixierten Präparaten. In den letzteren sind jedoch bisweilen Bilder vorhanden, die solche Ausläufer vortäuschen können. Das Protoplasma der Hauptzellen ist nämlich sehr spröde und bricht leicht; dabei kommt vor, dass der Kern und die eine Hälfte des Zellprotoplasmas weggerissen und fortgeführt wird, während die andere Hälfte an der angrenzenden Zelle festhängt; eine Grenze zwischen den Zellen ist nicht vorhanden und der steckengebliebene Rest mit seiner Sichelförmigen Kontur täuscht dann auf eine irreleitende Weise Ausläufer vor.

Oben habe ich gemeint zeigen zu können, dass das sog. *intingible* Protoplasma in den Parathyreoideazellen nicht existiert. Ich gehe darum zur Diskussion der von den Anatomen als *tingibles* Protoplasma bezeichneten Substanz über. Auch darüber sind die Meinungen stark geteilt. Die meisten meinen, dass das Protoplasma basophil sei, andere haben indessen Hauptzellen gesehen, die sich mit Eosin stark gefärbt haben, und man muss daraus den Schluss ziehen, dass wenigstens nicht alle Zellen basophil sein können. Weiter hat man sich darüber gestritten, ob die Zellen granuliert sind oder nicht. PETERSEN gibt, wie wir gesehen haben, mit Bestimmtheit an, dass er in dem Spongionplasma der Hauptzellen basophile Protoplasmaeklumpen gesehen habe. Welche von all diesen verschiedenen Meinungen ist jetzt die richtige?

Zuerst sei da angeführt, dass die Hauptzellen in frischem Zustand keine sichtbare Granulierung zeigen. Ich habe, um mich hiervon überzeugen zu können, Drüsen untersucht, die unmittelbar nach dem Tode herausgenommen und in Blutserum zerrieben wurden; bei Zusatz von Farben zu diesen Präparaten zeigen sie keine Granula. Man muss also auf der Hut sein, dass durch die Fixierung entstandene Produkte nicht als echte Granula aufgefasst werden. Meiner Meinung nach sind die Ver-

fasser, die die Hauptzellen als granuliert auffassen, diesem Irrtum zum Opfer gefallen.

Betrachtet man verschiedene, in verschiedener Weise fixierte und gefärbte Drüsen, so findet man, dass sich die Hauptzellen sehr verschieden verhalten. Was da zuerst die Struktur betrifft, zeigen einige eine deutliche »Waben«- oder »Netz«-Struktur. Benutzt man dabei eine nicht genügend starke Vergrösserung und genügend gute Mikroskope, stellen sich diese Zellen feinkörnig dar indem die Knotenpunkte der Maschen als feine Granula hervortreten. Dies erklärt meiner Meinung nach die Behauptung WELSH's, dass einige der Hauptzellen feingranuliert sein können. Ebenso oft sehen indessen die Hauptzellen vollkommen homogen aus. Dabei gilt, dass je weniger die Präparate durch Fixierung, Betten und Färbung beeinflusst sind, je weniger bemerkt man von der Struktur. Am meisten hervortretend sind indessen weder die homogenen, noch die strukturierten Zellen, sondern solche, in denen man grössere oder kleinere unregelmässige Defekte sieht; dies kann so weit gehen, dass nur einige unbedeutende Fetzen in der Peripherie der Zellen vorhanden sind. Wie ich schon vorher entwickelt habe, fasse ich alles dieses als Schrumpfungssphänomene auf. Selbstverständlich ist, dass sich, wenn das Protoplasma ähnlicherweise schrumpft, Granula sehr ähnlich sehende Klumpen bilden können; die runde Tropfenform dürfen sie indessen nicht haben, und tun es auch nicht. Diese geschrumpften Protoplasmaklumpen sind meiner Meinung nach identisch mit dem basophilen Granuloplasma, das PETERSEN beschreibt. Darüber unten mehr. Man beobachte, dass PETERSEN gerade bemerkt, dass seine Granuloplasma Klumpen in der Form unregelmässig sind.

Einige wirkliche Protoplasmagranula habe ich nie finden können, obwohl ich die verschiedensten Fixierungs- und Färbungsmethoden benutzt habe. Eine Darstellung dieser Methoden folgt im Zusammenhang mit der Behandlung der WELSH'schen Zellen. Eine Art Bildungen habe ich jedoch gefunden, die in einer sehr irreleitenden Weise Granula vortäuschen; auf diese werde ich doch erst später zurückkommen. Ich gehe stattdessen zu den Fragen von der Affinität des Protoplasmas zu sauren und basischen Färbstoffen über.

Färbt man eine Drüse mit GIEMSA nach Fixierung in Alkohol, Sublimat oder nach HELLY, erhält man Präparate, in de-

nen die Hauptzellen und die WELSHSchen Zellen bei kleinerer Vergrößerung in einer ausserordentlich deutlichen Weise von einander getrennt hervortreten scheinen. Die WELSHSchen Zellen sind schön rot, während die Hauptzellen den Eindruck eines blaugefärbten Gewebes geben. Man erhält dann sogleich die Auffassung, dass man hier den in der Literatur erwähnten Unterschied zwischen den Zellen hinsichtlich der Affinität des Protoplasmas zu Färbstoffen vor sich hat. Betrachtet man das Bild näher, findet man indessen, dass der Unterschied bei weitem nicht so gross ist, wie er sich anfangs zeigte. Das Protoplasma der Hauptzellen ist nämlich ebenfalls rot, obwohl es nicht dieselbe hochrote Farbe wie die WELSHSchen Zellen hat, sondern mehr einen Stich ins Violette zeigt. In vielen der Hauptzellen ist die Farbe doch mit derjenigen der WELSHSchen vollständig übereinstimmend und von diesen zu den mehr deutlich verschiedenen sind alle Übergänge vorhanden. Der bei niedriger Vergrößerung so deutlich hervortretende Unterschied hat wahrscheinlich nur zum geringeren Teil seinen Grund in dieser Ungleichheit in der Tingibilität des Protoplasmas; grösstenteils hat er seinen Grund darin, dass die Hauptzellen geschrumpft und kleiner sind, und ihre blaugefärbten Kerne deshalb dichter liegen und einen gewissen Gesamteindruck bedingen können. Ähnliche Beobachtungen kann man bei Anwendung von JENNER-MAY-GRÜNWALD-Färbung, EHRLICH's Triacidmethode, Haematoxylin- und Eosin u. a. Färbungsmethoden machen. Besondere Sorgfalt habe ich bei Färbung mit Methylgrün-Pyronin nach UNNA-PAPPENHEIM und polychromem Methyleneblau nach UNNA verwendet, weil PETERSEN behauptet, mit der ersten Methode ein basophiles Granulaplasma nachweisen zu können. Trotzdem habe ich meine Beobachtungen nicht in volle Übereinstimmung mit denjenigen von PETERSEN bringen können. Das Vorkommen eines roten (basophilen) Granulaplasmas in einem violetten Spongioplasma habe ich keineswegs feststellen können. Dagegen habe ich Bilder gesehen, die PETERSEN's Behauptungen erklären können. Die WELSHSchen Zellen und die Hauptzellen verhalten sich nämlich zu der obengenannten Färbungsmethoden nicht vollkommen gleich, indem die ersteren blau sind, während die letzteren violett sind; betrachtet man die Präparate in künstlichem Licht wird diese violette Farbe wenigstens bei gewissen Einstellungen und in gewissen Teilen der Zelle vollkommen rot, während andere

Fetzen in der geschrumpften Zelle sich immer noch violett zeigen. Dies ist selbstverständlich etwas ganz anderes als was PETERSEN gefunden hat. Dass meine Resultate ihren Grund nicht in ungenügender Färbungstechnik haben, habe ich feststellen können durch das Vorkommen in dem interstitiellen Gewebe von zahlreichen Gewebemastzellen und einzelnen Plasmazellen, die schöne Differentialfärbung angenommen haben.

Schliesslich muss ich mich gegen FISCHER's Angaben, dass sowohl Hauptzellen als die WELSH'schen Zellen Chromaffinsubstanz enthalten sollten, wenden. In keiner der beiden Zellarten habe ich bei Färbung nach KOHN und nach SCHMORL und in ungefärbten, chromierten Präparaten die kleinste Spur von solcher Substanz finden können. FISCHER ist auch mit seinen Angaben allein in der Literatur.

Stellt man das Obengesagte zusammen, geht daraus hervor, dass die Hauptzellen aus einem ungranulierten Protoplasma bestehen, das Affinität zu sauren Färbstoffen wie Protoplasma im allgemeinen, aber in geringerem Grad, hat. Die Fähigkeit des Protoplasmas saure Färbstoffe aufzunehmen ist wechselnd, und es zeigt in dieser Hinsicht alle Übergänge zu dem Protoplasma der WELSH'schen Zellen. In fixiertem Zustand zeigen die Zellen »Waben«- oder »Netz«-Struktur, was ein Kunstprodukt ist, was daraus ersichtlich ist, dass das Auftreten der Struktur von den benutzten Präparierungsmethoden abhängig ist. Dies hindert natürlich nicht, dass die Hauptzellen doch strukturiert sein können. Was ich gesagt haben will ist nur, dass bis jetzt kein Verfasser eine solche Struktur nachgewiesen hat, weshalb das Protoplasma vorläufig als homogen aufgefasst werden muss.

C. Die eosinophilen oder sog. Welsh'schen Zellen.

SANDSTRÖM sagt bei der Beschreibung dieser Zellen, dass sie granuliert sind und zwar so stark, dass in ungefärbten Präparaten der Kern gedeckt und vollkommen unsichtbar wird. Seitdem sind diese Zellen von vielen Forschern als granuliert beschrieben worden und man ist daum ganz erstaunt, wenn man diese Angaben näher untersucht und sie zweifelhaft findet. Färbt man nämlich auf gewöhnliche Weise ein Präparat mit Haematoxylin-Eosin nach z. B. Formalinfixierung und

Paraffineinbettung und betrachtet die grossen eosinophilen Zellen, so sucht man vergebens nach einer Granulierung des Protoplasmas in denselben. Ähnlich wird das Resultat, wenn man Frischpräparate untersucht. Hier ist es indessen äusserst schwer die WELSHschen Zellen von den Hauptzellen zu unterscheiden. Auch in Drüsen, die sehr reichliche Mengen WELSHscher Zellen enthalten, kann man sie vergebens in solchen Präparaten suchen müssen. Finden sie sich wieder, so liegt dies nun an dem Aussehen des Kernes oder an einer gewissen Unähnlichkeit in der Anordnung der eingelagerten Fettkugeln. Auch dies ist geeignet Erstaunen zu erregen, wenn man liest, wie weit verschieden die Zellen nach den Angaben anderer Forscher sind.

Indessen findet man in den Frischpräparaten Zellen, die wirklich granuliert sind und zwar dermassen, dass, wie SANDSTRÖM angibt, der Kern gedeckt wird. Diese Zellen sind indessen keine Parathyreoideazellen, sondern gehören zu dem interstitiellen Gewebe. Sie treten oft sehr zahlreich auf, besonders bei älteren. Allem Urteil nach dürfen sie in den freilich schwankenden Begriff »Mastzellen« eingereiht werden können. Sie sind gross, mononucleär, und haben ein reichliches Protoplasma, das eine reichliche, gleichmässige Körnelung vorzeigt. Die Zellform ist wechselnd. Bisweilen sieht man rundliche, aber öfter spindelige Formen. Gewöhnlich sind die Zellen mit mehr oder weniger langen Ausläufern versehen, auch diese reichlich granuliert. In Nativpräparaten zeigen sich die Granula entweder ungefärbt, glänzend oder mit einem schwach gelblichen Farbenton. Die Zellen sind äusserst fragil, dass man sie oft nur in der Form eines Haufens zerstreuter Granula wiederfindet. Beim Färben in UNNA's polychromes Methylenblau erscheinen die Granula metachromatisch rot. Auch bei Anwendung der Pyronin-Methylengrün-Methode erhält man eine ähnliche Metachromasie. Infolgedessen und ihrem oben beschriebenen Aussehen zufolge fasste ich sie anfangs als gewöhnliche histogene Mastzellen auf. Bei Prüfung mit SCHULZE's Oxydasreaktion zeigten sie indessen positive Färbung. Dadurch weichen sie von diesen Zellen ab.

Diese Zellen sind meiner Ansicht nach mit den von ERDHEIM in dem interstitiellen Gewebe der Parathyreoideadrüsen gefundenen und beschriebenen »Pigmentzellen« identisch. Wahrscheinlich haben SANDSTRÖM und andere Forscher diese und

die WELSHSchen Zellen mit einander verwechselt. Anders sind die erwähnten Angaben kaum zu erklären. Jedenfalls zeigen die WELSHSchen Zellen im Frischpräparat mit Serum oder physiologischer Kochsalzlösung als suspendierendes Medium keine Granulierung.

Indessen findet man in eingebettetem Material nach gewissen Fixierungen und Färbungen Bilder, die den eben erwähnten Beobachtungen wirklich ein wenig widersprechen. Schon in Präparaten mit EHRLICH's saurem Haematoxylin und Eosin gefärbt sieht man in den WELSHSchen Zellen bisweilen einen gerundeten, schwach gelbgefärbten Körper, im allgemeinen etwas kleiner als der Kern; bisweilen sieht man mehrere solche von wechselnder Grösse. Die Körper zeigen eine so schwache Färbung, dass man sich fragt, ob sie wirkliche Körper sind oder nur Vacuolen, um so mehr als scharf begrenzte solche von etwa derselben Grösse in den WELSHSchen Zellen gewöhnlich sind. Dass die Körper wirklich dort vorhanden sind, stellt sich indessen mit Sicherheit nach z. B. MALLORY-Färbung nach Härtung in Sublimat heraus. Man sieht dann in den Zellen Massen von gelbroten, scharf begrenzten, hyalinen, roten Körnchen von wechselnder Grösse und Menge. Im allgemeinen ist in jeder Zelle ein solcher Körper, etwas kleiner als der Kern, nebst einer Mehrzahl kleiner Körper vorhanden; bisweilen sind die kleinen Körper sehr zahlreich und die Zellen sehen da granuliert aus, sind es ja auch gewissermassen. Bei RUSSEL-Färbung nach Fixierung in MÜLLER's Flüssigkeit nehmen die Körner eine braunrote Farbe an, bei Färbung mit polychromem Methylenblau nach Fixierung in ORTH's Flüssigkeit einen gelben Farbenton; ähnlicherweise zeigen sie sich auch bei Färbung mit JENNER-MAY-GRÜNWALD nach Fixierung in HELLY; bei Färbung mit EHRLICH's Triacid nach derselben Fixierung nehmen die Körnchen einen mehr rötlichen Ton an. Am besten treten die Körner bei Färbung mit HEIDENHAIN's Eisenalaun-haematoxylin nach Sublimatfixierung hervor.

Welcher Art sind jetzt diese Körnchen, und wie kann man mit Sicherheit wissen, dass die bei den verschiedenen Färbungsmethoden hervortretenden Körnchen derselben Art sind? Die letztere Frage lässt sich ziemlich leicht dadurch beantworten, dass die grossen Körnchen oft eine gewisse Struktur haben, die sie leicht erkennbar macht. Sie sehen nämlich aus, als seien sie aus

Ringen zusammengesetzt; einige Ringe können gefüllt sein und da erhält der Klumpen stellenweise ein homogenes stellenweise ein vacuolisiertes Aussehen. ENGEL beschreibt einige »blochetti«, die er bei GALEOTTIFärbung gefunden hat, und diese scheinen, ihrem Äusseren nach, den hier beschriebenen Bildungen sehr ähnlich zu sein. Er sagt daher, dass diese »blochetti« ein morulaähnliches Aussehen hätten, ein Ausdruck, der, meiner Meinung nach, sehr gut auch für die bei MALLORY-Färbung hervortretenden Körnchen passt. Diesem bezeichnenden Aussehen zufolge, das einige, freilich nur eine geringe Anzahl der Körnchen besitzen, können sie bei verschiedenen Färbungen leicht identifiziert werden. Dass die übrigen in der Zelle vorhandenen Körnchen von derselben Art wie die Morulakörnchen sind, geht daraus hervor, dass sie stets absolut ähnliche mikrochemische Reaktionen haben. Ich gehe dann zur Beantwortung der zuerst aufgeworfenen Frage über.

Es sind allem Urteil nach die oben beschriebenen Körnchen, die von vielen Verfassern als intrazelluläre Kolloidkörnchen aufgefasst worden sind oder, mit anderen Worten, als Kolloidsekret-Tropfen fertig zur Ausstossung aus der Zelle. Ihr homogenes, glänzendes Aussehen bei vielen Präparierungsmethoden macht unwiderleglich eine solche Erklärung sehr verlockend, besonders da das Kolloid und diese Körnchen gewisse mikrochemische Reaktionen gemeinsam haben. So färben sich z. B. mit HEIDENHAINS Eisenalaunhaematoxylin sowohl die Körnchen als das Kolloid schwarz; in solchen Präparaten kann man sogar Körnchen beobachten, die dicht an den extrazellulären Kolloidperlen liegen und derart aussehen, als seien sie dabei mit denselben zusammenzuschmelzen. SANDSTRÖM der die glänzenden Kolloidkörnchen in ungefärbten Präparaten sah, benutzte gerade Haematoxylinfärbung nach Chromfixierung, um nachzuweisen, dass sie auch intrazellulär liegen konnten; die schwarzen Klumpen, die er da fand, oft so gross wie der Zellkern, fasste er auch als Kolloid auf.

Betrachtet man die Bilder näher, so findet man indessen ein paar Umstände, die mit der obengenannten sonst ausgesprochenen Theorie nicht übereinstimmen. Erstens sind nämlich alle mikrochemischen Reaktionen für die Körner und das Kolloid nicht gemeinsam und zweitens sieht man nie sichere Bilder von Zusammenschmelzung zwischen den Körnchen und dem Kolloid, was man in kolloid- und körnchenreichen Drüsen tun

sollte. Am wichtigsten ist jedoch die mangelhafte mikrochemische Übereinstimmung. Diese tritt bei einer Menge verschiedener Färbungsmethoden hervor. Schon bei Färbung mit EHRLICH's saurem Haematoxylin-Eosin sieht man dies, indem die Körnchen gelblich sind und das Kolloid rot. Noch deutlicher tritt dies hervor z. B. bei Färbung mit polychromen Methylenblau nach UNNA. Das Kolloid wird hier blau, während die Körnchen gelb sind. Auch bei Färbung nach GIEMSA. JENNER-MAY-GRÜNWALD, EHRLICH's Triacidmethode, RUSSEL u. s. w. kommen ähnliche Phänomene zum Vorschein. Dabei ist doch zu bemerken, dass sich das Kolloid in den zentralen und peripherischen Teilen der Klumpen verschiedenweise färben kann; darüber unten Näheres. Beim Beurteilen muss darum Rücksicht darauf genommen werden, dass sich die beschriebenen Körnchen in Färbungshinsicht von beiden Arten von Kolloid unterscheiden müssen.

Das Durcheinander von Tatsachen, die man bei den verschiedenen Färbungen erhält, und die widersprechenden Angaben, die aus der Literatur zu holen sind, bewirkten, dass die Frage mir anfangs unlösbar schien. Und doch dürfte die Lösung äusserst einfach und schon in dem Strukturellen Aussehen der Körnchen gegeben sein.

Wie bekannt, sind die Zellen der Glandula parathyreoidea sehr reich an stabilem Fett. Dass Fett besteht, wovon ich mich überzeugt habe, aus Neutralfett. Es gibt nämlich alle Reaktionen des Neutralfettes und ist einfachbrechend. Morphologisch haben die Fettkörner ein sehr wechselndes Aussehen, das von ERDHEIM äusserst genau beschrieben worden ist. Unter anderem sind zusammengesetzte, morulaähnliche Körnchen sehr gewöhnlich. Ferner weiss man, dass auch Neutralfett und nicht nur Cholesterin-Fettsäuremischungen wenigstens teilweise von Kaliumbichromatlösungen fixiert werden, so dass es nachher haematoxylingefärbt werden kann. Es liegt dann die Annahme nahe zur Hand, dass auch die Körnchen in den MALLORY-Präparaten, RUSSEL-Präparaten u. s. w. Fettkörnchen sein könnten, durch die bei diesen Färbungsmethoden benutzten chromsalzhaltigen Fixierungsmittel fixiert. Das »Morula«-Aussehen dürfte dann seinen Grund darin haben, dass die Fettkörnchen ursprünglich diese Form gehabt oder auch dieselbe dadurch erhalten haben, dass ein Teil des Fettes aufgelöst worden ist, wie z. B. bei Paraffineinbettung von osmium-

fixierten Präparaten, wo man bekanntlich solche Bilder als Kunstprodukt erhalten kann. Was mich zuerst davon überzeugte, dass es sich hier um Fettkörnchen handelt, war das Aussehen dieser umstrittenen Körnchen in Präparaten mit HEIDENHAIN'S Eisenalaunhaematoxylin gefärbt nach Fixierung in blossen Sublimat oder in ZENKERS Flüssigkeit. Hier treten nämlich die Fettkörnchen so deutlich in sowohl den Hauptzellen, als auch in den WELSHSchen Zellen hervor, dass wenigstens die grösseren mit ihrem charakteristischen Aussehen identifiziert werden können. Wie in den Osmiumpräparaten sind einige Körnchen vollständig geschwärzt worden, andere teilweise und andere schliesslich gar nicht. Blosser Sublimatfixierung lässt die Körnchen mindestens ebenso deutlich wie ZENKERfixierung hervortreten. Handelt es sich nun wirklich um Fettkörnchen, so muss eine längere Alkoholbehandlung dieselben auslösen, so dass sie mit den obengenannten Farbenreaktionen nicht mehr nachzuweisen sind. Dies ist auch der Fall und dies scheint mir den Schluss vollkommen sicher zu machen.

Dass man sich besonders die Körnchen in den WELSHSchen Zellen gemerkt hat, muss teilweise seinen Grund darin haben, dass man diese als die spezifisch kolloidsecernierenden betrachtet hat, teilweise darin, dass in gewöhnlichen Präparaten die Körnchen in diesen Zellen am besten hervortreten, weil das Protoplasma in diesen Zellen nicht so wie in den Hauptzellen schrumpft. Die beschriebenen Körnchen sind indessen in der Tat, wenn man näher nachsieht, mindestens ebenso gewöhnlich in den Hauptzellen.

Ehe wir die Frage von der Granulierung der WELSHSchen Zellen verlassen, müssen wir ENGELS Angaben über die fuchsinophilen Körnchen in denselben etwas untersuchen. Er meint bei ALTMANNfärbung solche nachgewiesen zu haben. Auch diese Angaben gründen sich meiner Meinung nach auf falsche Beobachtungen. Studiert man ein ALTMANNpräparat, so sieht man, dass die WELSHSchen Zellen ziemlich scharf von den Hauptzellen dadurch abweichen, dass sie eine rote Farbe haben, während das Protoplasma der letzteren einen gelblichen Farbenton hat. Die rote Farbe scheint durch eine Einlagerung von fuchsinophilen Granula bedingt zu sein. Bei näherer Untersuchung findet man indessen, dass diese Granula nie distinkt gerundete Form und im übrigen sehr verwischte Kon-

turen haben. Dies kommt daher, dass sie von den Knotenpunkten des »Netz- oder Waben« Systems bedingte Pseudogranula sind, die das Protoplasma dieser Zellen weit schöner als die Hauptzellen zeigen. Dies kommt mit aller wünschenswerten Deutlichkeit zum Vorschein, falls man verschiedene WELSHsche Zellen mit einander vergleicht; man kann nämlich da folgende Bilder beobachten.

Erstens Zellen, deren ganzes Protoplasma ein deutliches, rotgefärbtes Netzwerk bilden. Fig. 11 zeigt eine solche Zelle.

Zweitens WELSHsche Zellen, die ein ganz ähnliches, aber gelbgefärbtes Protoplasma zeigen.

Drittens Zellen, die die obengenannten roten Granula nebst einem gelbgefärbten Netzwerk zeigen.

Die erste Art Zellen enthält unbedingt keine Granula, was jedoch nicht hindert, dass die dritte Art Zellen solche enthalten könnte. Vergleicht man jedoch alle drei Zellarten mit einander, wird indessen klar, dass dieser scheinbar granulierten Zellen dadurch entstanden sind, dass bei der Differenzierung sich die Knotenpunkte des Netzwerkes die Farbe länger gehalten haben als das Netzwerk im ganzen. Sie durften also eine Zwischenstufe zwischen der ersten und zweiten Art von Zellen bilden. Dass dies der Fall ist, davon überzeugt man sich, wie gesagt, mit Leichtigkeit, nach den obengenannten Beobachtungen.

ENGEL erwähnt ausserdem eine andere Art von Körnchen, die er nach ALTMANNfärbung in den WELSHschen Zellen gefunden hat; diese sind »tinte in verde grigiastro« und können keine Fettkörnchen sein, behauptet er, weil sie so zahlreich sind, dass sie in Menge die Vacuolen, die man nach der Auslösung des Fettes in den Zellen findet, weit übertreffen. Dass es sich um Fettkörnchen handelt, scheint mir indessen ausser allem Zweifel zu sein. Die Fettkörnchen brauchen natürlich nicht notwendig bei ihrer Auslösung deutliche Vacuolen zu hinterlassen, da das Protoplasma gleichzeitig schrumpfen kann. In den Hauptzellen sieht man nie Vacuolen, obwohl diese voll von Fettkörnchen sind. Dass die Fettkörnchen in den WELSHschen Zellen ungeheuer zahlreich sind, davon kann man sich durch Färbung eines Gefrierschnittes überzeugen. Die grünliche Farbe bedeutet auch nichts, denn einen solchen Farbenton nehmen die Fettkörnchen leicht bei ALTMANNfärbung an, falls

ein Teil des Fettes sich bei denselben auslöst, was immer eintritt, wenn man nicht mit besonderer Vorsicht beim Einbetten verfährt.

Nachdem wir uns also davon überzeugt haben, dass die WELSHschen Zellen ungranuliert sind, und dass die Angaben über Kolloidsekrettropfenbildung in denselben unrichtig sind, gehen wir auf die Frage nach ihrer Natur über.

Alle Forscher sind sich darüber einig, dass diese Zellen im Kindesalter selten sind, allmählich während des 2:ten—3:ten Jahrzehntes auftreten und im hohen Alter gewöhnlich werden. Genaue Untersuchungen über die Menge dieser Zellen in verschiedenen Altern sind indessen nicht vorhanden. Man weiss also nicht, ob sie sich in einer gleichmässig aufsteigenden Kurve, dieselbe für Männer und Frauen vermehren, oder ob diese Kurve in irgend einem Alter einen Gipfel aufweist. Bei meinen Untersuchungen habe ich den Eindruck gewonnen, dass die WELSHschen Zellen sich beim Eintritt der Senilität rasch vermehren. Diese kann ja früher oder später eintreten, und das reichliche Auftreten dieser Zellen könnte da bei verschiedenen Individuen in verschiedenen Altern stattfinden. Solche subjektiven Auffassungen sind natürlich von geringerem Wert. Sicher ist jedoch, dass man diese Zellen in reichlicher Menge immer bei Alten antrifft, während sie in jüngeren Jahren weit seltener sind.

Die Zellen werden, wie oben erwähnt, von einigen als Degenerationsformen betrachtet, von anderen wieder als funktionierend, ja viele sehen darin die Zellen, die das spezifische Parathyreoideasekret ausscheiden. Die Theorie, dass es sich um Degenerationsformen handelt, scheint mir *à priori* infolge ihres reichlichen Auftretens im hohen Alter ziemlich ansprechend. Doch scheint HABERFELDS Argument, dass die WELSHschen Zellen keine Bedeutung haben können, weil sie im Kindesalter fehlen, wo die Tetanie so gewöhnlich ist, ziemlich schwach zu sein, da es ja keineswegs bewiesen ist, dass die Kindertetanie ihren Grund in Parathyreoideastörungen hat.

Dass die WELSHschen Zellen wirklich Degenerationsformen sind, dafür scheinen mir mehrere positive Gründe vorhanden zu sein. Sowohl der Kern, als das Protoplasma weisen oft Veränderungen auf, die darauf hindeuten.

Was da zuerst den Kern betrifft, findet man Bilder von Pyknos. Karyolys und Karyorhexis. Die pyknotischen Kerne

sind sehr gewöhnlich. Sie sind bedeutend kleiner als die Kerne der Hauptzellen und füllen sich bei Kernfärbung vollständig mit der Farbe, auch wenn die Differenzierung sehr weit getrieben wird. Solche pyknotischen Kerne sind auf vielen der beigegeführten Figuren zu sehen. Nicht ganz so gewöhnlich aber doch vorkommend, sind karyolytische Kerne. Die Hauptzellen und viele der WELSH'schen Zellen zeigen Kerne mit einer dicken Membran, einem deutlichen Chromatinnetz mit chromatinreichen Knotenpunkten, ebenso wie gewöhnlich ein paar Nucleoli. In den karyolytischen Kernen der WELSH'schen Zellen ist das Chromatinnetz vollständig verschwunden, und die Membran ist dünner geworden. Der Kern hat ein blasenförmiges Aussehen. Schliesslich kann ein solcher schrumpfen und man erhält dann eine zerknüllte, abgeplattete kleine Blase, die schliesslich kaum als Kern zu erkennen ist. Karyorhexis ist selten, kommt aber vor. Besonders kann man beobachten, dass der Kern in eine Menge kleiner Klumpen, in einem dichten maulbeerähnlichen Haufen ohne Kernmembran angesammelt, zerfallen ist; also gleichzeitig Pyknos und Karyorrhexis. Bei Anwendung von HEIDENHAIN's Haematoxylin muss man sich selbstverständlich vor Verwechslung zwischen in das Protoplasma ausgestossenen Kernteilen und den geschwärzten Fettkörnchen hüten. Mit anderen Färbungsmethoden, z. B. GIEMSA, sieht man, dass ein solches Austreten von Chromatin in das Protoplasma bisweilen stattfindet; man kann in seltenen Fällen einen ganzen Kranz kleiner Chromatinklumpen um den Kern finden.

Die degenerativen Veränderungen in den Kernen der WELSH'schen Zellen haben augenscheinlich FISCHER's Angabe, dass in diesen Zellen Mitosen reichlich vorkommen, veranlasst, was, wie er glaubte, ein Beweis dafür sei, dass diese Zellen sich in lebhafter Umwandlung befinden. Mitosen sind, wie GOLGI und NEGRI angeben, in beiden Arten von Parathyreoideazellen sehr selten. Bei meinen ziemlich umfassenden Untersuchungen dieser Zellen habe ich nie Mitosen gesehen.

Aber auch das Protoplasma weist Zeichen von Degeneration auf. Färbt man ein Präparat mit Methylgrün-Pyronin nach UNNA-PAPPENHEIM, beobachtet man, dass die WELSH'schen Zellen eine blaue Farbe annehmen, aber ungleich kräftig. Einige sind besonders stark gefärbt. Diese weichen auch ihrer Form nach ab, indem sie kleiner sind und aussehen als seien sie

geschrumpft. Ihre Ecken sind zu kürzeren oder längeren Ausläufern ausgezogen. Sie bekommen dadurch ein variierendes Aussehen, das schwer zu beschreiben ist, aber an Fig. 10 gut beobachtet werden kann, wo eine Mehrzahl solcher Zellen zu sehen sind. Diese Zellen sind in mehreren Beziehungen bemerkenswert.

Erstens zeigen ihre Protoplasma eine vollständige mikrochemische Übereinstimmung mit dem Kolloid. Wie das Kolloid färben sie sich stark blau bei obengenannter Färbung nach UNNA-PAPPENHEIM, stark rot mit EHRLICH's Triacid und schwach rot mit GIEMSA,¹⁾ blau bei MAY-GRÜNWARD, rot bei RUSSELFärbung, schwarz bei HEIDENHAIN's Eisenalaunhaematoxylin, rot bei EHRLICH's saurem Haematoxylin und Eosin, gelb bei v. GIESON u. s. w.

Die Übereinstimmung ist unbedingt durchgehend und sehr auffallend. Bei RUSSELFärbung treten diese Verhältnisse am aller besten vor, indem die obengenannten geschrumpften Zellen hier einen roten Farbenton annehmen wie das Kolloid, während die übrigen WELSH'schen Zellen eine bläuliche Farbe haben. Alle Übergänge zwischen den beiden Zellarten sind vorhanden.

Zweitens haben diese Zellen ein mehr oder weniger homogenes Aussehen. Anfangs werden die Elemente in dem Netzwerk dicker, später werden sie immer dichter an einander gedrängt und schliesslich haben wir ein fast oder vollkommen homogenes Protoplasma. Der Kern erleidet unterdessen Degeneration in einer der oben beschriebenen Weisen und verschwindet schliesslich vollständig. An einer der beigegeführten Mikrophotographien sieht man noch in einer solchen Zelle den Kern als einen gerundeten Schatten. Schliesslich ist die Zelle in einen unförmigen Klumpen verwandelt, der nur durch sein Eckigsein eventuell von einem Kolloidklumpen zu unterscheiden ist. Es unterliegt keinem Zweifel, dass wir hier eine Degeneration der Zellen vor uns haben. Diese Bilder sind nämlich derart, dass ein solcher Schluss gezogen werden muss, obwohl ja für diese Auffassung widersprechende Gründe vorhanden sind. Ich erwähne da erstens noch einmal das Verhältnis, dass man behauptet, Tumoren nachgewiesen zu haben, die auch aus solchen WELSH'schen Zellen bestehen sollten.

¹⁾ Vrgl. unten.

Wäre dies wirklich der Fall, scheint mir dies nur so erklärbar zu sein, dass diese Tumorenzellen in WELSHSche Zellen degeneriert sind. Hinreichend ist ja eine solche Erklärung und ich verstehe die Verfasser nicht, die lieber in den Hauptzellen und den WELSHschen Zellen zwei Arten von Zellen sehen wollen. Ich kann es doch auf angegebenen Gründen nicht tun.

Ein entschieden viel schwereres Problem gibt uns indessen MÖLLER. Er beschreibt nämlich einen Tumor, der nur aus WELSHschen Zellen besteht. Wäre das richtig, so hat die Lehre von zwei Zellarten in der Glandula parathyreoidea eine sehr kräftige Stütze erhalten. Die Beschreibung MÖLLERS gibt doch eine andere Möglichkeit zu Erklärung. Er schreibt folgendes »Im Laufe meiner Untersuchung fand ich bei einer 80-jährigen Frau an einem Epk. einen scharf abgesetzten Knoten. Derselbe ist längsoval, ca. 3 mm lang und 2 mm breit. Der Knoten sitzt einem normalen Epk. auf, das nur halb so gross ist wie der Knoten selbst. Derselbe ist von ihm durch zartes Bindegewebe mehr oder weniger ganz getrennt. Mikroskopisch ist der Knoten aufgebaut aus typischen WELSHschen Zellen, zwischen denen man an einzelnen Stellen nur spärliches Bindegewebe mit wenig Kapillaren findet. An der Peripherie des Knotens, gegen die zarte, bindegewebige Kapsel hin, hat man noch Reste von kleinen wasserhellen und rosaroten Zellen, die den Eindruck machen von stark atrophischen Epithelkörperchenzellen. Es handelt sich hier um einen cirkumskripten Knoten im Epithelkörperchen, der aus den WELSHschen Zellen hervorgegangen ist. Man könnte hier mit einem gewissen Recht von einer WELSH'schen Struma der Epk. sprechen».

Meiner Meinung nach hat MÖLLER hier nur eine sehr grosse Anhäufung von WELSHschen Zellen gefunden. Solche grossen Anhäufungen sind bei senilen Individuen gar nicht selten: hier handelt es sich um eine 80-jährige Frau. Dass ein solcher Herd auch abgekapselt liegen kann, ist von vorn herein klar mit Rücksicht auf die normale Histologie der Drüse. Ähnliche Herde habe ich auch vielfach gesehen.

D. Das Kolloid.

Allem Ermessen nach, und wie BENJAMINS auch angibt, werden die WELSHschen Zellen, wenn sie auf in der vorherge-

henden Abteilung beschriebene Weise degenerieren, in Kolloid umgewandelt; man findet darum auch, wenn auch nicht oft, Kerne und Kernreste innerhalb der Kolloidklumpen wieder; dies wird besonders bei ALTMANNfärbung beobachtet. Wie vorher erwähnt wurde, sehen einige in dem Kolloid das wichtigste Parathyreoidasekret (PEPERE), während andere (BENJAMINS) es als degenerativer Natur ansehen. ERDHEIM schliesslich behauptet, dass die Kolloidsekretion davon veranlasst worden sei, dass sich die Drüse mit steigendem Alter umbilde, so dass sie sich der Form, die sie einmal während der Phylogese gehabt habe, nähere. Sie geht also auf die Stufe zurück auf welcher sich die Thyreoidea befindet.

Was die Menge des Kolloids in verschiedenen Altern betrifft, so gilt davon im grossen und ganzen, was oben von den WELSHSchen Zellen gesagt ist. Einige haben behauptet, sie könnten einen vollen Parallelismus im Auftreten zwischen dem Kolloid und diesen Zellen feststellen. Im grossen und ganzen scheint dies auch der Fall zu sein. Das Kolloid ist im Greisenalter am gewöhnlichsten. Vollständig ist der Parallelismus indessen nicht. Man kann nämlich Drüsen sehr reich an WELSHSchen Zellen, aber äusserst arm an Kolloid finden und umgekehrt. Dies scheint mir dadurch erklärt werden zu können, dass sich das Kolloid sicherlich auf zweierlei Weise bildet.

Dass das Kolloid sich auf die obenbeschriebene Weise durch Degeneration der WELSHSchen Zellen bilden kann, scheint mir ausser allem Zweifel. Ebenso sicher ist indessen, dass nicht alles Kolloid sich auf diese Weise bilden kann. Es ist nämlich sehr gewöhnlich, dass man äusserst kleine Kolloidklumpen bemerkt, um welche die Zellen schon wie in einer Thyreoidea-follikel geordnet liegen. Diese Klumpen sind so klein und haben eine so gerundete und regelmässige Form, dass wer sie sieht niemals auf den Gedanken kommen kann, dass sie durch Degeneration WELSHseher Zellen gebildet seien. Die Zellen, die solche Klumpen oder Körnchen umgeben, können WELSHsche Zellen sein, sind aber ebenso oft oder vielleicht öfter noch alle Hauptzellen. Diese Klumpen können offenbar nicht anders entstanden sein als durch Sekretion der Zellen und, da sie von beiden Zellarten umgeben sein können, liegt es am nächsten sich zu denken, dass sie auch von beiden Arten von Zellen herkommen.

Bei Anwendung von dienlichen Färbungsmethoden scheint man einigermassen dieser Sekretion auf der Spur kommen zu können. Färbt man ein kolloidreiches Präparat mit GIEMSA, nehmen die kleinen Körnchen eine rote Farbe, die mittelgrossen eine violette, die grossen eine blaue Farbe an. Sämtliche Körnchen ausser vielleicht den allergrössten weisen indessen eine rote Zone in der Peripherie auf. Dass sich die zentralen und peripheren Teile der Kolloidkörnchen ungleich färben können, ist unter anderen von PETERSEN hervorgehoben worden.

Die rote Zone in den GIEMSApräparaten stimmt ihrer Farbenstufe nach mit dem Protoplasma der umgebenden Zellen überein. Dabei kann die rote Zone ununterbrochen mit dem Protoplasma der umgebenden Zellen zusammenhängen, ohne dass also eine Grenze beobachtet werden kann. Häufig zeigen da diese Zellen die Eigentümlichkeit, dass ihr auf den Kolloidklumpen gehender Teil stärker gefärbt ist und ein dichteres Aussehen hat. Handelt es sich um Hauptzellen zeigen diese unter ähnlichen Verhältnissen den WELSHschen Zellen gegenüber keinen Unterschied. Weniger eosinophilen Charakter hat dagegen das Protoplasma, das in den übrigen Hauptzellen vorkommt und in den Hauptzellen, die Follikel um die grossen durch und durch blauen Klumpen bilden. Dieselben Verhältnisse können ausserordentlich schön mit Methylgrün-Pyronin nach UNNA-PAPPENHEIM und vielen anderen Methoden festgestellt werden.

Bringt man das Vorhergehende zusammen, scheint daraus hervorzugehen, dass sich das Kolloid teils durch eine Kolloiddegeneration der WELSHschen Zellen, teils durch eine Sekretion aus dem Protoplasma der Hauptzellen und der WELSHschen Zellen bildet. Sekretionstropfen so gross, dass sie mit unsrem gegenwärtigen Hilfsmitteln beobachtet werden können, scheinen nicht gebildet zu werden.

Es fragt sich nun, ob das Kolloid das spezifische Parathyreoideasekret enthält und also nur eine andere Ausscheidungsform desselben ist als das im Kindesalter vorkommende, oder ob er rein degenerativer Natur ist, so dass dessen reichliches Vorkommen eher eine geringe Funktion der Drüse bedeutet. Diese Frage ist selbstverständlich nicht nur durch histologische Untersuchungen zu lösen. Erst wenn man Gelegenheit hat, Drüsen zu untersuchen, die sich sicher in Hyperfunktion oder Hypofunktion befinden, kann man vielleicht durch einen Vergleich der Zahl-

reichheit und der Veränderungen der verschiedenen Zellarten Klarheit hierüber bekommen. So viel kann doch wohl gesagt werden, dass es höchst unglaublich ist, dass die Drüse erst mit dem Auftreten des Kolloids in Funktion treten sollte, wie es einige Forscher angenommen haben. Die histologischen Gründe, die sie dafür vorgebracht haben, sind ja ziemlich schwach und werden ja vollständig von der Tatsache widerlegt, dass die Exstirpation der Parathyreoidealrüsen unfehlbar zum Tode führt auch wenn sie in einem Alter, wo keine Spur von Kolloid vorhanden ist, vorgenommen wird.

In diesem Zusammenhang wäre es vielleicht geeignet, noch einmal die Frage nach der Natur der sog. eosinroten Begrenzungslinien aufzunehmen. Oben habe ich mich der Meinung angeschlossen, dass sie von interzellularem Sekret bedingt seien. Eine weitere Stütze für diese Auffassung scheint mir der Umstand zu sein, dass diese Begrenzungslinien dieselben Farbenreaktionen zeigen wie das frische Kolloid. Besonders schön tritt dies bei Färbung mit MALLORY nach RIBBERT'S Modifikation hervor. Man sieht hier das Protoplasma der Hauptzellen violett; dieselbe Farbe haben auch die WELSH'schen Zellen; einige von diesen, nämlich die dichteren, haben einen mehr blassen Farbenton. Das Kolloid ist glänzend rot und die Begrenzungslinien blau. Bei näherer Untersuchung findet man indessen einige Kolloidkörnchen von einer blauen den Begrenzungslinien ganz ähnlichen Randzone umgeben. Einige kleinere Kolloidkörnchen sind ganz und gar blau. Bisweilen, wenn auch seltener, sieht man einen dichten Zusammenhang zwischen solchen kleinen Kolloidkörnchen und den Begrenzungslinien. Alles dies scheint mir auch darauf hinzudeuten, dass das Kolloid von dem normalen Parathyreoideasekret nicht allzu abweichend sein kann. Eine solche Annahme ist keineswegs mit den obengenannten Tatsachen, dass das Kolloid im Greisenalter am reichlichsten ist und sich auch Zelldegeneration bildet, unvereinbar. Es ist möglich, dass das Bedürfnis von Parathyreoideasekret im Greisenalter nicht so gross ist, und das überflüssige Sekret dann als Kolloid gespart wird.

Schliesslich ein paar Worte über den Inhalt der Cysträume, die bisweilen in der Parathyreoidea vorkommen. Dieser ist seiner Konsistenz und Farbenreaktionen nach sehr wechselnd. Man kann Cysträume beobachten, die so gross sind, dass der Inhalt makroskopisch untersucht werden kann. Dieser erweist

sich dann als eine zähe, schleimige, helle Flüssigkeit, die bei Fixierung zu einer unter dem Mikroskope körnigen oder fädigen Masse koaguliert. Diese Masse weicht auch, was die Farbenreaktionen betrifft, von dem Kolloid ab. Sie färbt sich z. B. weder mit Eosin, noch mit Pikrinsäure so stark wie das Kolloid. Die Natur dieser Substanzen näher zu bestimmen zu versuchen, mag gegenwärtig unmöglich sein. ERDHEIM hebt mit Recht hervor, dass schon der Begriff Kolloid ein rein morphologischer ist, der ausserdem nicht scharf begrenzt ist, indem z. B. »in der Schilddrüse nicht nur ein homogenes, sondern auch ein körniges oder fädiges, nicht nur ein acidophiles, sondern auch ein basophiles Kolloid beschrieben ist«. Ob diese fädigen Massen und das Kolloid in der Parathyreoidea in demselben Verhältnis zu einander stehen wie in der Thyreoidea, ist meines Erachtens indessen zweifelhaft. Das Kolloid in der Parathyreoidea hat nämlich ein durchaus gleichartiges Aussehen und gleichartige Farbenreaktionen, wenn man von der oben beschriebenen Ungleichheit zwischen jüngerem und älterem Kolloid absieht. Einige Bilder, die als Übergänge zwischen Kolloid und dem genannten fädigen und körnigen Cysteninhalte, gedeutet werden könnten, habe ich nie finden können.

Zusammenfassung.

Die Parathyreoideadrüsen sind ausser in äusserst seltenen Ausnahmefällen vier an der Zahl. Liegen keine pathologischen Veränderungen der Umgebung vor, bieten sich keine Schwierigkeiten dieselben hervorzudissekieren, wenn man methodisch zur Werke geht. Man kann so verfahren, dass man mit den Halsorganen in situ die Thymushörner hervorpräpariert. Oft werden dann die unteren Drüsen dicht an den Spitzen der Hörner oder in denselben eingeschlossen angetroffen. Nachdem dies geschehen ist, werden die Halsorgane in einem Zusammenhang herausgenommen und das Fettgewebe zwischen dem Oesophagus und der Thyreoidea durchsucht. Dabei folgt man der Arteria thyreoidea inferior. Die oberen Drüsen werden im Allgemeinen dann sofort angetroffen. Bei der Hervorpräparierung der unteren Drüse muss man vorsichtiger sein und sich allmählich die Arterie entlang der Thymusspitze entgegen hintasten. Bisweilen liegen die Drüsen, besonders die untere.

in einer Aushöhlung der Thyreoidea eingekeilt. Ein schematisches Bild über die normale Lage der Drüsen wird beigelegt.

Zuverlässige Untersuchungen über die physiologische Menge des Parenchyms fehlen. Die Schwierigkeiten, solche Ziffern zu erhalten, sind auch gross. Das Material muss gross sein und von gesunden, plötzlich gestorbenen Personen stammen. Hinsichtlich des in wechselnder Menge vorkommenden interstitiellen Fettgewebes müssen mikroskopische Untersuchungen vorgenommen werden. Eine Reduktion ist eventuell auch für das Kolloid und anderen möglicherweise vorkommenden Cysteninhalte nötig. Eine Methode, ähnlich derjenigen von HAMMAR und seiner Schule für die Thymus benutzten, muss also ausgearbeitet werden. Für pathologisch-anatomischen Gebrauch hat sich Verfasser vorläufig damit begnügt die Drüsen von einem grösseren gewöhnlichen Sektionsmaterial zu wiegen. Diese Zahlen werden in einem anderen Zusammenhang veröffentlicht werden.

Die Struktur der Drüse tritt am besten nach BIELSCHOWSKY-Färbung hervor. Man findet dann, dass die Parathyreoideazellen im Haufen liegen, von einem Kapillarnetz umspinnen. Diese Bildungen können Follikel genannt werden. Bisweilen wandeln sich diese Follikel in wirkliche Drüsenröhren mit Lumina um. Die Zellen liegen da in einer einfachen Reihe und können von verschiedener Höhe sein. Sie gleichen dabei vollständig den Thyreoideafollikeln. Eine solche Umwandlung kann auf direkt mechanische Weise durch einen Erguss irgendwelcher Art in das Innere der ursprünglichen Parathyreoideafollikel geschehen.

Bei dem Säugling fehlt hervortretendes interstitielles Gewebe zwischen den Follikeln. Solches Gewebe bildet sich im Laufe der Jahre und dadurch entstehen die verschiedenen Drüsentypen der Autoren. Das interfollikuläre Gewebe ist häufig reich an Fettzellen.

Bei BIELSCHOWSKY-Färbung tritt auch ein vorher nicht nachgewiesenes »Gitterfasernetz« hervor, dessen Fäden die Drüsenzellen und die Kapillaren umspinnen. Was ihre Natur betrifft, so liegt es am nächsten, sie als homolog zu den in Leber, Pankreas und anderen Organen nachgewiesenen Gitterfäden, die als Stützfäden aufgefasst worden sind, zu betrachten. Doch scheint die Möglichkeit diskutabel, dass es sich

hier um ein Gegenstück zu HOLMGREN's Trophocyten handeln könne. Die Fäden zeigen nämlich die auffallendste Ähnlichkeit mit den fadenförmigen Zellausläufern, die die Zuführung zu beispielsweise den Muskelzellen vermitteln. Der intime Zusammenhang einerseits zwischen den Fäden und den Zellen und andererseits zwischen den Fäden und den Kapillaren deutet möglicherweise in solcher Richtung hin. Man könnte sich auch denken, es handelt sich um die Leitungsbahn von den Zellen zu den Kapillaren.

In der Parathyreoidea sind nach der Meinung des Verfassers nur eine Art Zellen vorhanden, die sog. Hauptzellen. Diese können sich auf verschiedenen Stufen von Sekretion befinden und können ausserdem der Degeneration anheimfallen. Infolgedessen können sie ungleich erscheinen, was die Theorien von mehreren verschiedenen Zellarten veranlasst hat. Die meist abweichenden Zellen, die sog. WELSH'schen Zellen die im allgemeinen als Zellen *sui generis* aufgefasst worden sind, entstehen durch Degeneration.

Der am meisten schwerwiegende Beweis gegen diese Ansicht ist das angegebene Vorkommen von Geschwülsten, die nur aus WELSH'schen Zellen bestehen. Diese können indessen in anderer Weise erklärt werden. Sicherlich hat es sich in diesen wenigen und schlecht beschriebenen Fällen um abgekapselte normale, in grösseren Verbänden liegende WELSH'sche Zellen gehandelt. Solche Bildungen sind vom Verfasser bei Personen mit hochgradiger Senilität beobachtet worden und zwar nicht selten.

Die Hauptzellen haben ein homogenes Protoplasma, das sich zu sauren Farbstoffen je nach dem Sekretionszustande der Zelle verschieden verhält. Es ist weniger acidophil als das Protoplasma der WELSH'schen Zellen, aber nie basophil. Ein untingibles »wasserhelles« Protoplasma, das man als so charakteristisch für diese Zellen angesehen hat, ist nicht vorhanden. Das intingible Protoplasma ist durch Schrumpfung bei der Fixierung entstandene leere Räume.

Auch die sog. Granula in den Hauptzellen sind Kunstprodukte. Bei der Fixierung der Zelle bildet nämlich das Protoplasma ein Netzwerk und die Knotenpunkte desselben imponieren als Granula.

»Die cosinroten Linien«, die die grossen, »wasserhellen« Zellen begrenzen, werden als Sekretansammlungen in den Inter-

zellularräumen aufgefasst, In Übereinstimmung damit betrachtet der Verfasser die eben genannten Zellen als sekretleer, während die kleinen, mehr acidophilen, nicht so scharf begrenzten, bisweilen scheinbar in Syncytien liegenden, sekretgefüllt sind.

Die WELSHSchen Zellen sind nach der Meinung der Verfassers degenerierte Hauptzellen. Sie werden gewöhnlich zahlreicher mit steigendem Alter und ihr Protoplasma und ihre Kerne zeigen deutliche degenerative Veränderungen. Man findet Pyknos, Karyolys und Karyorhexis. Das Protoplasma kann entweder anschwellen und bis zur Auflösung verdünnt werden oder verdichtet sich und verwandelt sich in Kolloid. Solche Kolloidumwandlung ist nicht ungewöhnlich. Verfasser fügt Mikrophotographien von solchen kolloidverwandelten Zellen bei. Die WELSHSchen Zellen sind eosinophil, aber weisen keine eosinophilen Granula vor, wie man seit SANDSTRÖM's Zeit angegeben hat. Mit den Granula verhält sich in ganz derselben Weise wie in den Hauptzellen. Am meisten irreleitende Bilder erhält man mit ALTMANNfärbung. Aber auch die hier besonders von ENGEL beschriebenen fuchsinophilen Granula sind Knotenpunkte in dem artifiziellen Protoplasmanetze.

In den WELSHSchen Zellen kommen jedoch einige Körnchen anderer Art vor. Diese sind allgemein als Kolloidtropfen angesehen worden. Sie wurden zuerst von SANDSTRÖM beobachtet, der sie mit Haematoxylin nach Chromsalzfixierung färbte. Diese Körnchen, die gleichfalls fuchsinophil sind und sich gut nach RUSSEL und MALLORY färben, sind einer eingehenden mikrochemischen Untersuchung unterworfen worden. Verfasser ist dabei zu dem Schluss gekommen, dass es sich hier ganz einfach um durch Sublimat oder Chromsalze fixierte Fettgranula handelt, die gar nichts mit der Kolloidbildung zu tun haben. Sie sind sowohl in den Hauptzellen, als in den WELSHSchen Zellen von derselben Art, obwohl man in den letzteren mehr Rücksicht auf sie genommen hat, weil diese als besonders kolloidsecernierend angesehen worden sind.

Diesen Schluss gründet Verfasser auf die Beobachtung, dass die Körnchen nicht dieselben Farbenreaktionen wie das Kolloid haben, nur nach gewissen Fixierungsmethoden hervortreten und nach Behandlung mit fettlösenden Flüssigkeiten verschwinden. Die Parathyreoideazellen, besonders die Haupt-

zellen, sind reich an Fettgranula von morphologisch wechselndem Aussehen. Sie sind von ERDHEIM eingehend beschrieben worden. Das Fett ist stabil, gibt die Reaktionen des Neutralfettes und ist einzelebrend.

Mit oben erwähnter Auffassung der Natur der »WELSHschen« Zellen kann Verfasser selbstverständlich nicht die Meinung derer teilen, die darin das wichtigste secernierende Element der Drüse sehen wollen.

Das Kolloid kann sich auf zweierlei Art bilden, teils wie oben angeführt ist durch Degeneration WELSHscher Zellen, teils durch Sekretion sowohl von diesen Zellen als von den Hauptzellen. Das frische Kolloid, das in den kleinen Kolloidkörnchen und in der Peripherie der grösseren vorhanden ist, nimmt leichter saure Farbstoffe auf. Mit GIEMSA kann man eine differente Färbung erhalten, indem die Zentra der grossen Kolloidkörnchen sich blau färben und die Peripherie rot. Das periphere Kolloid zeigt dieselben Farbenreaktionen wie das Protoplasma der umgebenden Zellen, mit dem es in ununterbrochenem Zusammenhang stehen kann. Bisweilen haben dann die auf das Kolloid gehenden Teile der Zellen ein dichteres Aussehen und einen acidophileren Charakter als übrige Teile der Zelle.

Das frische Kolloid stimmt in seinen Farbenreaktionen mit den »eosinroten Linien« überein; diese werden vom Verfasser als von interzellulärem normalem Sekret bedingt angesehen. Das Kolloid dürfte also dem normalen Parathyreoideasekret nahe stehen.

In dem interstitiellen Gewebe sind grosse protoplasmaähnliche, stark granulierte Zellen mit langen Ausläufern und einem grossen blasenförmigen Kern vorhanden. Die Granula zeigen dieselbe Metachromasie wie die histogenen Mastzellen, geben aber im Gegensatz zu diesen SCHULZE's Oxydasreaktion positiv. Diese Zellen, die bei Älteren sehr zahlreich sein können, sind die einzigen, die in Nativpräparaten eine Granulierung zeigen und sind wahrscheinlich von mehreren früheren Forschern mit den WELSHschen Zellen verwechselt worden, wodurch die Angabe entstanden ist, dass die letzteren granuliert sind. Sie scheinen Verfasser mit den von ERDHEIM in dem interstitiellen Gewebe der Parathyreoideadrüsen gefundenen »Pigmentzellen« identisch zu sein.

Literaturverzeichnis.

- ALQUIER, L.: Recherches sur les Glandules parathyroidiennes du chien.
Arch. de med. exp. 1907 T. 19.
- ANDERSSON O. A.: Zur Kenntniss der Morphologie der Schilddrüse.
Arch. f. Anat. u. Physiol. 1894. p. 177—224.
- BABER E. C.: Researches on the minute structur of the thyroide gland.
Philos. Transact. of the Royal Society 1881.
- BENJAMINS C. E.: Ueber die Glandulae parathyreoideae.
Ziegler's Beiträge. Bd. 31. 1902.
- BÉRARD L. et H. ALARMANTINE: Les parathyroïdes externes de l'homme.
Compt. rend. d. l. Soc. d. Biol. T. 66 1909 p. 619—921, und
Semaine médicale. N. 18 1919 p. 214.
- BERKELEY und BEEBE: A contribution to the physiology and chemistry of the parathyroid gland.
The Journal of medical Research. Vol XX. Nr 2. Februar. 1909.
- BIEDL A.: Innere Sekretion. Berlin 1916.
- BJURE A.: Bidrag till parathyreoideakörtlarnes åldersanatomi hos kaninen.
Uppsala Läkareför. Förhandl. Bd. 23 H 3 & 4 1918.
- *BOBEAU: Recherches cytologiques sur les glandes parathyroïdes du cheval. Paris 1911 F. Alcon. 43 p.
- CANTEMESSE et MARIE: Les glandes parathyroïdiennes de l'homme.
Semaine med. 1893.
- CIVALLERI S.: Glandula paratiroidea dell' uomo.
Policlinico 1902.
- EDMUNDS W.: The Parathyroid glands.
Lancet. Vol. I. 1908 p. 811.
- ENGEL E.: Sui processi secretori nelle cellule delle paratiroidi dell' uomo.
Intern. Monatsschr. f. Anat. und Physiol. Bd. 26. 1909.
- ERDHEIM J.: Beitrag zur Kenntniss der branchiogenen Organe des Menschen.
Wien. klin. Wochenschr. N. 41. 1901 p. 974—979.
- Zur normalen und pathologischen Histologie der Glandula thyroidea, parathyroidea und Hypophysis.

- Beitr. z. Path. Anat. u. allgm. Pathol. Bd. 33, 1903 p. 158—236.
- FISCHER A.: Fixierung, Färbung und Bau des Protoplasmas. Jena 1899.
- FISCHER E.: Die Glandulae parathyreoideae des Menschen. Arch. f. Anat. und Physiol. 1911.
- FORSYTH D.: The parathyroid glands in man. Lancet. Vol. 1. 1907 p. 161.
- The structure and secretion of the parathyroid glands in man. Brit. Med. Journ. Vol. 1. 1907 p. 1177.
- The comparative anatomy, gross and minute, in mammals and birds. Journ. of Anat. and Physiol. 42. 1908.
- The parathyroid glands. Quart Journ. of Med. Vol. 1 1908 p. 150.
- *FRIAS: Contr. à l'étude des glandes parathyroides. Arq. do Inst. baeterol. Camara Pestana. Lisb. 1913 XV. 75—91. 1 pl.
- FULCI T. und A. GIANNUZZI: Über die Regenerationsfähigkeit der Parathyreoidea. Zentrabl. f. Allg. Path. und path. Anat. Bd. 26 n:r 4. Sid. 97. Jena 1915.
- GALEOTTI G.: Ueber die Granulationen in den Zellen. Intern. Monatschr. f. Anat. u. Physiol. 12 1895.
- Beitrag zur Kenntnis der Sekretionsercheinungen in den Epithelzellen der Schilddrüse. Arch. f. mikr. Anat. Bd. 48 1896—1897.
- GETZOWA S.: Ueber die Glandulae parathyreoideae, intrathyreoidale Zellhaufen derselben und Reste des postbranchialen Körpers. Virehow's. Arch. Bd. 188. 1907 p. 181—325.
- Zur Kenntnis des postbranchialen Körpers und der branchialen Kanälehen des Menschen. Ebenda. 1911. Bd. 205.
- *GINSBURG: The surgical anat. of the parathyroid glands and allied lymphnodes. Tr. Phila. Acad. Surg. Phila. 1912 XIV 26.
- GLEY E.: Sur les fonctions du corps thyroïde. Compt. r. de la Soc. de Biol. 1891.
- Sur la fonction des glandules parathyroïdes. Ebenda. 1897.
- *GOZZI C.: Alcune osservazione sull' anatomia della ghiandole paratiroidi. Boll. della società Med.-Chirurg. di Pavia 1907.
- GROSCHUFF K.: Bemerkungen zu der vorläufigen Mitteilung von JACOBY: Ueber die Entwicklung der Nebendrüsen der Schilddrüse und der Carotidendrüse. Anatom. Anzeiger Bd. 12. 1896 p. 497—512.
- GUIZZETTI P.: Veränderungen der Glandulae parathyreoideae in drei Fällen von Tetanus traumaticus. Centrbl. f. allg.Path. und path. Anat. 1907 XVIII S. 81.

- HABERFELD W.: Die Epithelkörperchen bei Tetanie und bei einigen anderen Erkrankungen.
Virchow's Arch. Bd. 203. 1911.
- HAMMAR J. AUG.: Glandula parathyreoides (Sandstromi). Hygieas Festband. 1908.
- HANSSON R.: Über die Entwicklung der Parathyreoides accessoriae und der Thymus beim Kaninchen.
Anat. Anz. Bd. 39 1911.
- HARNETT W. L.: A histological study of the human parathyroid glands. Transactions of the Pathol. Soc. of London. Vol. 58. 1907 p. 128—154 und Lancet. Vol. 1. 1907 p. 587.
- HARVIER et BABONNEIX: Modifications histologiques des parathyroïdes dans le tétanos.
Compt. r. de la Soc. de Biologie 1909 T. LXVI p. 548.
- HEIDENHAIN M.: Plasma und Zelle.
Jena 1907—1911.
- *HERZT A.: The parathyroid glands.
Practitioner.
London 1915. Bd. XCIV p. 107.
- HORSLEY V.: The thyroid gland.
Brit. med. Journ. 1885.
- IVERSEN T.: Studier over Glandulae parathyreoides saerlig deres forhold ved Struma og Mb. Basedowii. Köpenhamn 1911.
- JACOBY M.: Über die Entwicklung der Nebendrüsen der Schilddrüse und der Carotisdrüse.
Anatom. Anzeiger Bd. 12 1896 p. 152—157.
- JOUTY A.: Les glandes parathyroïdes.
Thèse de Lyon. 1903 pp. 99.
- KISHI K.: Beiträge zur Physiologie der Schilddrüse.
Virchow's Arch. Bd. 176. 1904.
- KOHN A.: Studien über die Schilddrüse.
Arch. für mikrosk. Anat. 48. 1897.
- Die Epithelkörperchen.
Ergeb. d. Anat. und Entwicklungsgeschichte. Bd. IX 1899.
- Glandula insularis cervicalis?
Anat. Anzeig. 1914—15.
- KÜRSTEINER W.: Die Epithelkörperchen des Menschen in ihrer Beziehung zur Thyreoidea und Thymus.
Anatom. Heft. Abt. 1. H. 36. 1899 p. 391.
- KÖNIGSTEIN H.: Demonstration von Sekretbildern im Epithelkörperchen.
Wien klin. Wochenschr. 25. 1906 p. 778.
- LAIGNEL-LAVASTINE M. et DUHEM P.: Les glandules parathyroïdes.
Compt. r. de la Soc. de Biol. T. 72. Paris 1912.
- MAC CALLUM: The surgical relations of the parathyroid glands.
Brit. Med. Journ. Vol. 11. 1906.
- The function of the parathyroid glands.
Journ. of Am. Med. Ass. p. 319. 1912.

MAC CALLUM: Die Nebenschilddrüsen.

Ergebnisse der inneren Medizin und Kinderheilk. 1913. XI
569.

— The parathyroid gland.

A brief digest of the literatur of 1912—1913. Amer. Med.
April 1914.

*MARANON G.: Investigaciones anatomicas sobre el aparato parati-
roidea. Madrid 1911.

MICHAUD L.: Beitrag zur Kenntnis intrathyreoidal gelegener Zell-
haufen der Parathyroidea.

Virchow's Arch. Bd. 191. 1908. p. 63—70.

MOUSSU G.: Fonction thyroïdienne et fonction parathyroïdienne.

Compt. rend. de la Soc. d. Biol. 1897 p. 44.

MOREL L.: Les parathyroïdes. Paris 1912.

MÜLLER L. R.: Beiträge zur Histologie der normalen und erkrankten
Schilddrüse.

Ziegler's Beiträge. Bd. 191. 1896.

MÖLLER: Zur Lehre der Epithelkörperchen.

Korr. Bl. f. Schw. Ärzte n:r 16—17. 1911.

NEGRI und GOLGI: Pathologica 1910. Siehe Fulzi und Giannuzzi.

OPPENHEIMER B. S.: The pathological findings in the parathyroids
in a case of infantile tetany.

Am. Journ. of Med. Science 1911.

PENDE N.: Über eine neue Drüse mit innerer Sekretion. (Glandula
insularis cervicalis.)

Arch. f. mikr. Anatom. 1914.

PEPERE A.: Les glandes parathyroïdes.

Archives Italiennes de Biologie 48 1907.

*— Di un sistema paratiroideo accessorio (timico) costante in
alcuni mammiferi.

Giorn. dell'accadem. di Med. di Torino Ser. 4 T. 13 1907.

— Sur les modifications de structure du tissu parathyroïdien normal
et accessoire (thymique) en rapport avec sa fonction vicariante.

Archiv. de Méd. expér. Paris Ser. 1 T. 20. 1908.

— Su la esistenza di un tessuto paratiroideo transitorio fetale nell'uomo.

Arch. F. Entwicklungsmek. der Organismen. Bd. 40. 1914.

PETERSEN H.: Anatomische Studie über die Glandulae parathyreoi-
deae des Menschen.

Virchow's Arch. B. 174. 1903.

PRENANT A.: Sur le développement des glandes accessoires de la
glande thyroïde et celui de la glande carotidienne.

Anat. Anz. 12. Bd. 1896.

ROGERS J.: The anatomy of the parathyroid gland.

Amer. journ. of Med. Science. Bd. 31. 1907.

ROGERS and FERGUSON: The anatomy of the parathyroid glands.

Amer. Journ. of Med. Science Vol. 131. 1906 p. 811—816.

RUBEN R.: Zur Embryologie der Thymus und der Parathyroidea
beim Meerschweinchen.

Anat. Anz. Bd. 39. 1911.

- SANDSTRÖM J.: Om en ny körtel hos människan och åtskilliga däggdjur.
Uppsala Läkareförenings Förhandlingar. Bd. 15. 1880.
- SCHAPER A.: Ueber die sogenannten Epithelkörper. (Glandulae parathyreoideae.)
Arch. f. mikroskop. Anatomie. Bd. 46. 1895. p. 239—279.
- SCHILDER P.: Über Missbildungen der Schilddrüse.
Virchow's Arch. 1911. Bd. 203.
- SCHREIBER L.: Beiträge zur Kenntnis der Entwicklung und des Baues der Glandulae parathyreoideae des Menschen.
Arch. f. mikr. Anat. Bd. 52. 1898.
- SIMON CH.: Note préliminaire sur l'évolution de l'ébauche thyroïdienne latérale chez les Mammifères.
Compt. rend. de la Soc. de Biol. 1894.
- TANBERG A.: Glandula parathyreoidea og dens forhold til akut og kronisk Tetani.
Norsk Magazin f. Laegevidenskab. N. 5. 1910 p. 34.
— Experimentelle undersøgelser over glandula parathyreoideas fysiologi.
Arch. f. Mat. og Naturvidenskab. Kristiania 1912.
- THOMPSON R. L. and D. L. HARRIS: A consideration of the pathological histology of the parathyroid glandules, and a report of a parathyroidlike Tumor.
Journ. of Medical Research. Bd. 19 p. 135—152. 1908.
- TIXIER et FELDZÉR: Note sur l'existence des glandes vasculaires sanguines non décrites juxtathymiques.
Compt. r. de la Soc. de Biol. 66. 1909.
- VASSALE G. und GENERALI F.: Sur les effets de l'exstirpation des glandes parathyroïdiennes.
Arch. Ital. de Biol. T. 25 und T. 26. 1896.
— Sopra le ghiandoli paratiroidi dell'uomo.
Rif. med. 1897.
- WELSH D. A.: On the parathyroid glands of the cat.
Journ. of Path. and Bacteriol. 1898.
— Concerning the parathyroid glands.
Journ. of Anat. and Physiol. 1898.
- VEREBÉLY V.: Beiträge zur Pathologie der branchialen Epithelkörperchen.
Virchow's Arch. Bd. 187. 1907.
- VETLESEN: Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatr.
Bd. XXVI 1914.
- VINCENT S.: Internal secretion and the ductless glands.
Lancet. Vol. II 1906 p. 430—434.
— Innere Secretion und Drüsen ohne Ausführgang. Ergebn. d. Physiol. 11. 1911.
- VINCENT S. and JOLLY: Some observations upon the functions of the thyroid and parathyroid glands.
Journ. of Physiology. Vol. 32. 1905.

- VINCENT S. and JOLLY: Further observations upon the functions of the thyroid and parathyroid glands.
Journ. of Physiol. Vol. 34. 1906. p. 295.
- WÖLFLE A.: Ueber die Entwicklung und den Bau der Schilddrüse mit Rücksicht auf die Entwicklung der Kröpfe.
Berlin 1880.
- Ueber die Entwicklung und den Bau des Kröpfes.
Arch. f. klin. Chir. 1883.
- YANASÉ J.: Ueber Epithelkörperbefunde bei galvanischer Ueberregbarkeit der Kinder.
Wien. klin. Wochenschr. N. 39 1907. p. 1157—1160.
- ZEBHE M.: Zur Frage der bösartigen Epithelgeschwülste der Schilddrüse.
Virchow's Arch. 197. 1909.
- ZUCKERKANDL E.: Die Epithelkörperchen von Didelphus azaro nebst Bemerkungen über die Epithelkörperchen des Menschen.
Anat. Hefte. 1. Abt. H. 61. 1902.
-

Erklärung der Abbildungen.

(Photo Verf. Zeichnung Verf.)

- Fig. 1. Die Halsorgane eines zwanzigjährigen Mannes von hinten. Schematisch.
- Fig. 2. Gefrierschnitt. BIELSCHOWSKY. Zwanzigjähriger Mann. »Gitterfasernetz«.
- Fig. 3. Gefrierschnitt. BIELSCHOWSKY. Zwanzigjähriger Mann. Das Präparat zeigt die Struktur der Drüse.
- Fig. 4. Paraffinschnitt. Fixierung HELLY. Hämatoxylin-Eosin. Vierzigjährige Frau. Hauptzellen von Secret gefüllt. Keine Begrenzungslinien.
- Fig. 5. Paraffinschnitt. Fixierung HELLY. Hämatoxylin-Eosin. Fünf und vierzigjähriger Mann. Hauptzellen secretleer. »Eosinrote Begrenzungslinien«. »Wasserhelles Protoplasma«. Nach dem Verfasser Schrumpfungsbilder. Andeutung von Alveolenbildung. Kolloidsecretion.
- Fig. 6. Gefrierschnitt. BIELSCHOWSKY. Zwanzigjähriger Mann. »Gitterfasernetz«. Die Fasern umspinnen die Kapillären und Zellen.
- Fig. 7. Paraffinschnitt. MÜLLER-Fixierung. Russel-Färbung. Acht und vierzigjährige Frau. Hauptzellen und WELSHsche Zellen, die schwach (rot) gefärbte Ringe und rundliche »Morula-ähnliche« Körper einschliessen.
- Fig. 8. Paraffinschnitt. Sublimatfixierung. HEIDENHAIN'S Hämatoxylin. Neunundfünfzigjähriger Mann. Hauptzellen, in welchen schwarze Körner und »Morula-ähnliche« Körper zu sehen sind.
- Fig. 9. Dasselbe Präparat wie in Fig. 8. WELSHsche Zellen, in denen man ähnliche Bildungen wie in Fig. 7 und 8 sieht. Sämtliche diese Körnchen werden von Verfasser als fixierte Fett-tröpfchen aufgefasst.
- Fig. 10. Paraffinschnitt. Fixierung HELLY. Ehrlich's Triacid. Siebzigjährige Frau. Kolloiddegeneration von WELSHschen Zellen unter Verdichtung des Protoplasma und Verschwindung des Kernes. Grosse Vergrösserung.
- Fig. 11. ALTMANN-Fixierung und Färbung. Siebzigjährige Frau. Eine WELSHsche Zelle in grosser Vergrösserung. Die längliche Bildung ist ein Fett-tröpfchen, die rundliche der Kern. Die Zelle zeigt eine (rote) Granulierung, nach dem Verfasser

eine Pseudogranulierung, bedingt durch den Knotenpunkten eines durch die Fixierung entstandenes Netzwerk.

- Fig. 12. Parafinschnitt. Sublimatfixierung. MALLORY. Fünfundvierzigjähriger Mann. »Kolloidgranula« in WELSHschen Zellen, die Verf. als identisch mit den in Fig. 7, 8, 9. abgebildeten Körnern ansieht, und also nicht als Kolloid sondern als Fett-tröpfchen auffasst.
- Fig. 13. Dasselbe Präparat wie in Fig. 12. Grosse Vergrößerung.

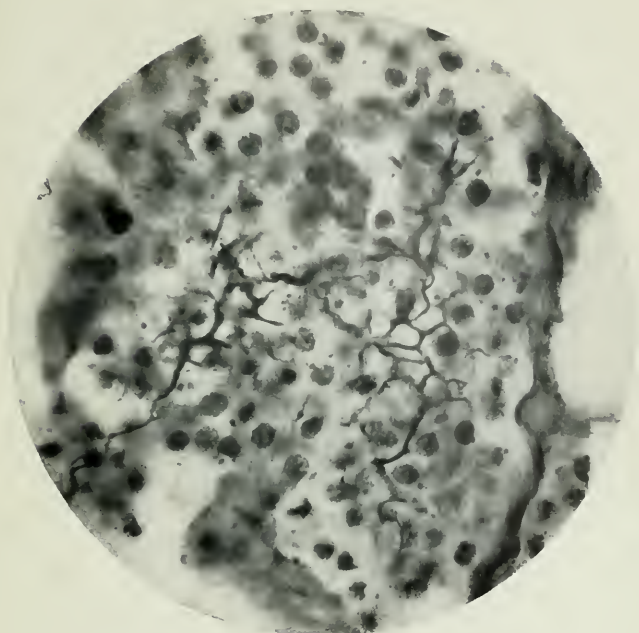


Fig. 2.

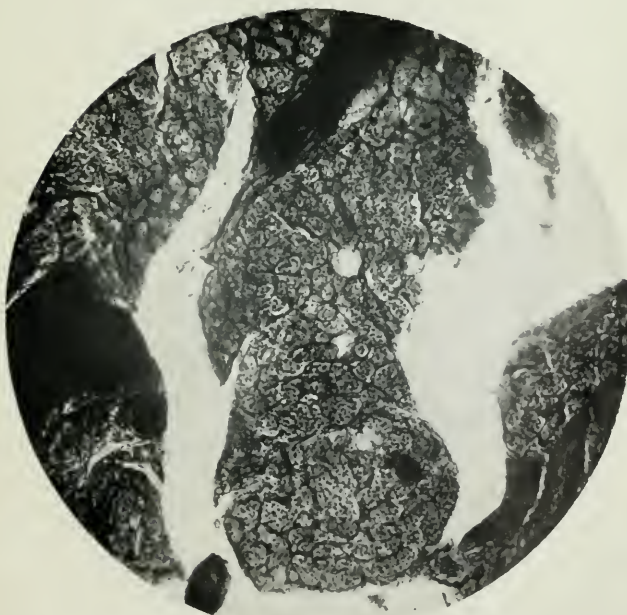


Fig. 3.

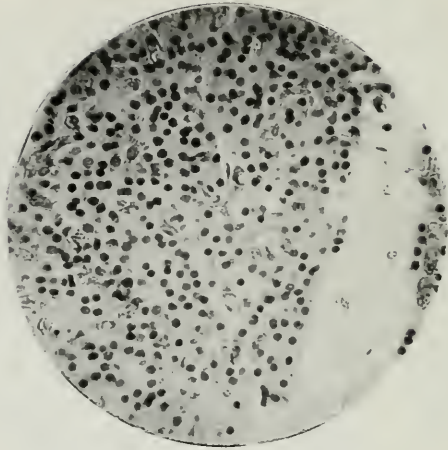


Fig. 4.

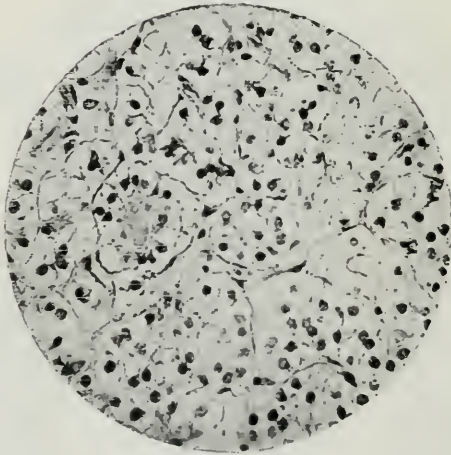


Fig. 5.

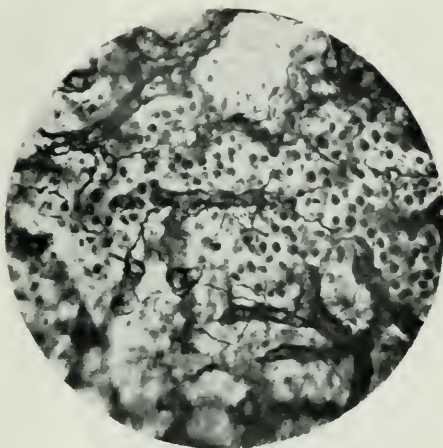


Fig. 6.

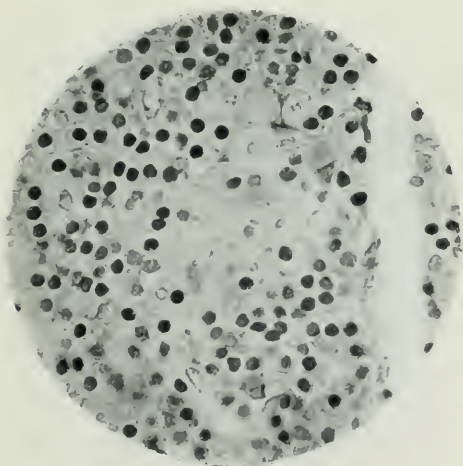


Fig. 7.

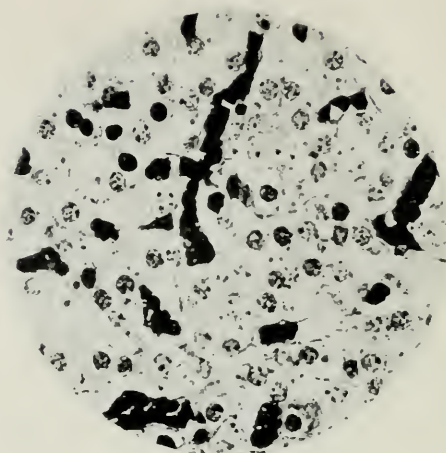


Fig. 8.

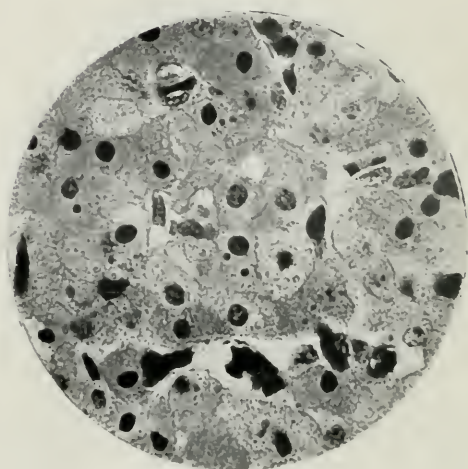


Fig. 9.

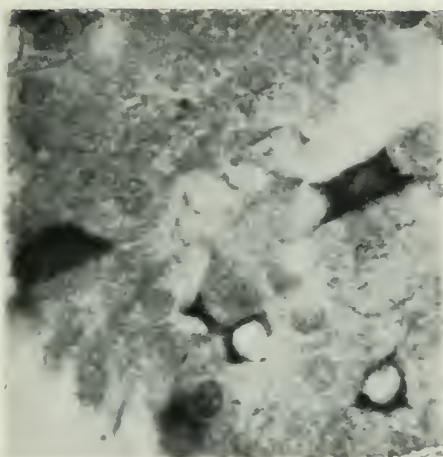


Fig. 10.

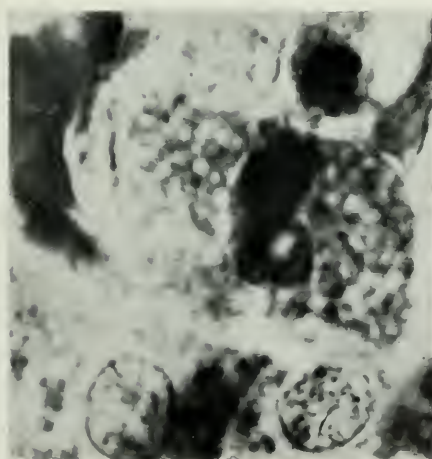


Fig. 11.

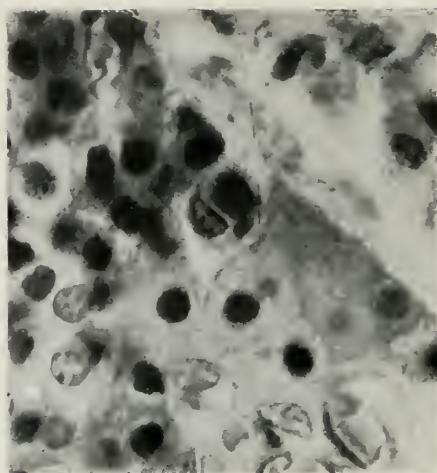


Fig. 12.



Fig. 13.



R
S1
A46
v. 52

Acta medica Scandinavica

Biological
& Medical
Serials

1920

PLEASE DO NOT REMOVE
CARDS OR SLIPS FROM THIS POCKET

UNIVERSITY OF TORONTO LIBRARY

STORAGE

